UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946. N° 78.

LA CHOLINESTERASE DU SERUM dans la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1946

par

MARCEL MALBEC

Licencié ès-Sciences

Diplômé de l'Institut de Sérologie

MEMBRES DU JURY :

Président : **M. VINCENT.**

Assesseurs : **MM. MOREL, BUGNARD, PLANQUES.**

Suppléant : **M. BOUISSET.**

1947

IMPRIMERIE LABORDE — AGEN.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen. . . . . MM. CALVET.
Assesseur. . . . . SOULA.
Doyens honoraires. . . . . BARBIER, GORSE.
Professeurs honoraires : MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, VALLOIS, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

Anatomie.	MM. VALOIS.
	CLERMONT.
Histologie et embryologie.	N...
Pathologie interne.	N...
Clinique médicale.	TAPIE (J.).
	ROQUES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BOULARAN.
Clinique chirurgicale et gynécologique.	LEFEBVRE.
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL (R.)
Clinique de neurologie et psychiâtrie.	RISER.
Clinique ophtalmologique.	CALMETTES.
Physique biologique et médicale.	BUGNARD.
Chimie et Toxicologie.	BRUSTIER.
Clinique oto-rhino-laryngologie.	CALVET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MERIEL (P.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Matière médicale.	VINCENT.
Clinique obstétricale.	GARIPUY.
Physiologie.	SOULA.
Clinique chirurgicale du cancer.	DUCUING.
Clinique des Maladies des Voies urinaires.	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NANTA.
Pathologie générale et médecine expérimentale.	SENDRAIL.
Histoire naturelle.	DELAS.
Médecine légale et déontologie.	MOREL.
Bactériologie. — Hygiène. — Médecine sociale.	ANDRIEU.
Anatomie pathologique.	N...

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes.	MM. GARIPUY.
Cours d'Anat. Phys. et Pathol. élém. aux élèv. s. f. . . .	GUILHEM.
Histologie.	CALVET.
Chimie pathologique.	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique.	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale.	BLANC.
Stomatologie.	CADENAT.
Physique pharmaceutique.	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie.	GARRIC.
Législation pharmaceutique.	BOUISSET.
Microbiologie.	BOUISSET.
Bactériologie.	DARNAUD.
Clinique de la Tuberculose.	MOREL (L.).
Anatomie.	THOMAS.
	LAZORTHES.
Botanique et cryptogamie.	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique.	MM. BLANC.
Médecine expérimentale.	GERAUD.
Pathologie chirurgicale.	GRIMOUD.
Hydrologie et géologie.	ASTRE.
Médecine opératoire.	DIEULAFE.
Anatomie médico-chirurgicale.	THOMAS.
Pharmacodynamie.	SOULA.
Thérapeutique.	LASSERRE.
Pharmacie galénique.	COUTURIER.
Médecine du travail.	BOUNHOURE.

AGREGES EN EXERCICE

Histologie. . . . . MM. BIMES, ch. de f.
Physiologie. . . . . BAISSET.
Médecine : PLANQUES, DARNAUD, ch. de f., GERAUD, ch. de f., LASSERRE, ch. de f., BOUNHOURE, ch. de f., GADRAT, ch. de f.
Anatomie. . . . . LAZORTHES, ch. f.
Chirurgie : VIRENQUE, GRIMOUD, ch. de f., DIEULAFE, ch. de f., RIEUNAU, ch. de f.
Obstétrique. . . . . MM. GUILHEM.
Physique médicale. . . . . MARQUES, ch. de f
Chimie : VALDIGUIE (P.), ch. de f., BLANC, ch. de f.
Secrétaire de la Faculté. . . . . M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

La Cholinestérase du sérum

dans la

tuberculose pulmonaire

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946. N° 78.

LA CHOLINESTERASE DU SERUM dans la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1946

par

MARCEL MALBEC

Licencié ès-Sciences

Diplômé de l'Institut de Sérologie

MEMBRES DU JURY :

Président : **M. VINCENT.**

Assesseurs : **MM. MOREL, BUGNARD, PLANQUES.**

Suppléant : **M. BOUISSET.**

1947

IMPRIMERIE LABORDE — AGEN.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. VINCENT,

Professeur de Matière Médicale

qui m'inspira cette étude, dirigea mes travaux et me prodigua ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de ma déférente et vive gratitude pour le bienveillant intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL,
Professeur de Médecine Légale et de Déontologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD,
Professeur de Physique Médicale et de Pharmacodynamie

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANQUES,
Professeur Agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUISSET,
Chargé de cours à la Faculté

Avec nos sentiments de bien vive reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE TOULOUSE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Introduction

Dans le domaine de la Physiologie, comme dans celui de toutes les sciences expérimentales, les progrès de nos connaissances nous font apparaître aujourd'hui comme de plus en plus compliqués des phénomènes considérés autrefois comme simples.

Ainsi, les ferments cantonnés pendant longtemps dans le seul rôle de désagrégation digestive des molécules alimentaires, ont vu leur champ d'action s'étendre à l'organisme tout entier, dans le mécanisme intime des métabolismes cellulaires.

Les perturbations des activités fermentaires dans les états pathologiques ont attiré l'attention des cliniciens et la titration de certains enzymes, la phosphatase par exemple, est rentrée dans le domaine de l'investigation clinique.

La cholinestérase, par contre, ferment hydrolysant l'acétylcholine, est à peine sortie du domaine expérimental pour être utilisée en pratique médicale courante.

Son importance est maintenant bien établie dans les maladies du foie par les travaux de ANTOPOL, FABER, VINCENT, FIESSINGER et ses élèves. Mais actuellement encore assez rares sont les affections où son dosage est demandé pour confirmer un diagnostic ou affermir le pronostic du clinicien.

Dans la tuberculose pulmonaire, quelques recherches intéressantes ont été faites jusqu'ici.

Dans ce travail, qui nous a été suggéré par M. le Professeur D. VINCENT, nous avons essayé d'apporter quelques données nouvelles sur les perturbations de la cholinestérase sérique dans cette affection, par une étude systématique portant sur un nombre de cas aussi grand que possible.

Dans la première partie de notre travail, nous avons condensé les connaissances actuelles sur la cholinestérase et mentionné dans un bref chapitre les travaux qui ont été faits sur une autre enzyme, la lipase, dans la tuberculose pulmonaire.

Dans une deuxième partie, nous apportons les résultats de nos recherches personnelles.

Après avoir étudié la méthode de dosage que nous avons utilisée et l'action du calcium en injection intraveineuse sur la cholinestérase sérique, nous avons présenté les résultats de nos investigations sur 135 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Dans la conclusion, enfin, nous avons essayé de montrer le parti que l'on peut tirer en clinique de la titration de l'activité cholinestérasique du sérum.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La Cholinestérase (physiologie)

Depuis la mémorable expérience de Loewi, en 1921, sur la perfusion du cœur de grenouille, on sait que la transmission de l'influx nerveux au niveau de synapses se fait par l'intermédiaire de médiateurs chimiques. L' « hormone vagale » de l'expérience de Loewi ayant été identifiée à l'acétylcholine (Feldberg, Minz), on crut que ce médiateur chimique était spécifique du système parasympathique. Mais les études de Dale, Feldberg et Brown montrèrent que cette substance entrait aussi en jeu au niveau des fibres préganglionnaires du système sympathique et enfin des synapses neuro-musculaires.

L'action de l'acétylcholine au niveau des diverses terminaisons nerveuses est de courte durée car, aussitôt, intervient un ferment qui provoque sa destruction : la cholinestérase.

REPARTITION.

Cet enzyme, dont l'existence fut pressentie par Dale, en 1914, fut identifié pour la première fois par Loewi et Navratil, en 1926 (41 et 42)*, dans les extraits de cœur de grenouille. Par la suite, on s'aperçut qu'elle existait dans tous les organes des vertébrés et même chez les invertébrés. Telle est la conclusion dégagée par les nombreux travaux de Chang et Gaddum (16), Kahane et J. Levy (37), Bacq (9 et 10).

D'après Plattner et Hinter (59), il existerait même une relation grossière entre l'activité cholinestérasique des tissus et leur « équivalent acétylcholine ». A des tissus riches en esters de la choline, correspondrait généralement un pouvoir estérasique élevé.

★ *Voir la bibliographie*

Nachmansohn (52), dans ses importants travaux concernant la répartition de la cholinestérase dans le système nerveux central a, en partie, vérifié cette règle.

Utilisant le Q.CH.E., qui correspond au nombre de milligrammes d'acétylcholine hydrolysée en 60 minutes par 100 milligrammes de tissus frais, il a pu dresser le tableau comparatif suivant (tableau 1) de l'activité cholinestérasique des organes du système nerveux chez plusieurs espèces.

Ces chiffres montrent la disproportion de l'activité cholinestérasique entre la substance blanche et la substance grise, et la constance du taux de cholinestérase dans une même espèce pour une même région.

C'est au niveau des synapses nerveuses, substance grise du cortex, ganglions sympathiques, plaques motrices des muscles, rétine, que l'on trouve les plus fortes concentrations en enzyme.

TABLEAU I

Répartition de la cholinestérase dans le système nerveux central (Nachmansohn)

	Lapin	Chien	Bœuf	Homme
Cortex cérébral.	7,1	5,3	3,00	1,3
Substance blanche.		0,33	0,27	
Tête de noyau candé.	57,00	58,00	41,00	30,00
Noyau lenticulaire (Putanem)			69,5	46,00
Cervelet.	10,3	14,00	3,8	8,2
Thalamus.	11,5	5,5	5,2	2,7
Protubérance.	12,9	7,7		5,7
Tubercules quadrijumeaux antérieurs.	2,4	13,5	13,00	5,9
Tubercules quadrijumeaux postérieurs.	12,7	5,3	4,00	3,1

Nachmansohn prouva aussi que chez l'embryon de poulet, le taux de la cholinestérase augmente particulièrement au moment où les synapses commencent à fonctionner, c'est-à-dire pendant les jours qui précèdent l'éclosion.

Tous ces faits semblent confirmer la relation de Plattner et Hinter. Cependant, cette loi n'est pas d'une application absolue. Le foie et le sang, en effet, sont très riches en cholinestérase et très pauvres en acytylcholine. Nous verrons plus loin que, d'après cer-

tains auteurs, la cholinestérase se formerait dans le foie. Mais pourquoi ne pas admettre qu'elle y serait mise en réserve ? Quant au sang, le « milieu intérieur » en contact plus ou moins direct avec les nombreux plexus périvasculaires, on peut penser qu'il est, lui aussi, une réserve de cholinestérase, une sorte de solution tampon, destinée à parer aux irruptions brusques de médiateur dans certains cas particuliers.

Chez les Invertébrés, les travaux de Ammon (3), Gautrelet et Halpern (30), Bacq (10), Nachmansohn et D. Vincent (73), montrèrent qu'il existait chez les Mollusques, Crustacés, Echinodermes, une nette activité cholinestérasique. C'est d'ailleurs en utilisant la sangsue qui a une cholinestérase très active que Fuhner (26) et Minz (49) pratiquèrent le dosage biologique de l'acétylcholine sur le muscle dorsal de sangsue traité par l'ésérine qui inhibant sa cholinestérase le sensibilise à l'action de l'acétylcholine.

ROLE. — Quel est dont le rôle de la cholinestérase ?

Il est logique d'admettre qu'elle empêche la diffusion de l'acétylcholine libérée au niveau des synapses nerveuses. D'autre part, elle ne doit permettre l'action de ce médiateur chimique que pendant un temps très court, celui du passage de l'influx nerveux. S'il en est ainsi, il faut que la destruction fermentaire de l'acétylcholine dans les organes réacteurs se fasse à une vitesse suffisante.

Nachmansohn (52), (50), par ses expériences sur le muscle de la grenouille, le ganglion cervical supérieur du chat, ainsi que Feldberg et Vartiainen, prouvèrent que l'activité de la cholinestérase serait suffisante pour détruire, pendant la période réfractaire de l'ordre du millième de seconde, l'acétylcholine dégagée, même si la fréquence des influx dans les synapses se trouvait être plusieurs fois supérieure à ce qu'elle est dans la réalité. La transmission chimique de l'influx nerveux étant ainsi démontrée, on considéra deux variétés de médiateurs : l'acétylcholine et l'adrénaline, auxquels on fit correspondre des fibres nerveuses cholinergiques et adrénergiques. Un souci de classification conduisit à penser que l'acétylcholine correspondait au para-sympathique et l'adrénaline au sympathique Mais les expériences prouvèrent qu'il n'y avait aucune correspondance entre les classifications anatomique et physiologique du système nerveux. Cette dernière, d'ailleurs, composée d'abord des systèmes cholinergiques et adrénergiques vint s'augmenter bientôt des fibres histaminergiques, l'histamine s'étant révélée comme pouvant être aussi un médiateur chimique. Mais les sssais de classification physiologiques devinrent eux-mêmes assez ardus lorsque on s'aperçut que tous ces systèmes pouvaient réagir les uns sur les

autres par un processus de « médiation seconde ». Ainsi, les expériences de Houssay et Molinelli, Feldberg et Minz, Hermann et ses élèves montrèrent que la libération d'acétylcholine peut provoquer celle d'adrénaline. Cependant la théorie chimique de la transmission de l'influx nerveux ne pouvant expliquer à elle seule tous les problèmes n'est admise que partiellement par certains.

Ainsi, Lapicque (40), Bacq et Eccles font jouer un rôle à la transmission physique de l'influx nerveux. Celui-ci, assimilé à une vague de dépolarisation se propagerait des synapses jusqu'au récepteur.

Aujourd'hui, on pense que l'excitation physique de la fibre nerveuse déclanche la libération d'un facteur chimique auxiliaire, qui renforce et augmente la puissance de l'influx nerveux, et peut-être faciliter son passage. C'est là que l'acétylcholine et à sa suite la cholinestérase joueraient leur rôle.

CHAPITRE II

La Cholinestérase (chimie)

PROPRIETES CHIMIQUES.

Qu'est donc ce ferment dont le rôle s'avère si important ? C'est une estérase qui se rattache au grand groupe des Hydrolases. Sa propriété essentielle est d'hydrolyser l'acétylcholine, ester acétique de la choline ou acide acétique et choline. (Dale).

$$CH_3 - COOCH_2 - N\langle^{(CH_3)_3}_{(OH)} + H_2O \rightarrow CH_3\,COOH + CH_2OH - CH_2 - N\langle^{(CH_3)_3}_{(OH)}$$

L'action de la choline, dix mille fois moins active que l'acétylcholine peut être considérée comme négligeable par rapport à celle de son ester acétique.

Cependant, pour Villaret, Justin Besançon et Cachera (72), cette hydrolyse serait plus poussée et aboutirait à une attaque du noyau cholinique. Quant à Gautrelet (30), Kahane et Lévy (37), ils pensent que l'inactivation de l'acétylcholine se fait aussi par passage à un état dissimulé. Il semble cependant évident que lorsque ces faits se produisent, ils sont dus à l'intervention de facteurs étrangers à la cholinestérase.

On admet aussi (Abderhalden et Paffrath (1), Ammon et Kwiatkowski (5) que, par un phénomène de retour inverse de la réaction d'hydrolyse, la cholinestérase aurait un pouvoir synthétisant de l'acétylcholine.

$$CH_3COOH + CH_2OH - CH_2N\langle^{(CH_3)_3}_{(OH)} \rightarrow CH_3CO - CH_3 - CH_2 - N\langle^{(CH_3)_3}_{(OH)} + H_2O$$

C'est là le phénomène classique des réactions fermentaires mis en évidence par Croft-Hill et par Bourquelot.

D'ailleurs, en chimie organique et minérale, nous observons le même phénomène lors des équilibres chimiques. La réaction s'arrête

lorsque les constituants primitifs et les composés sont dans un certain rapport qui est atteint plus ou moins rapidement selon les différents facteurs physiques mis en jeu. Que l'on parte des constituants primitifs ou des composés, la réaction a toujours la même limite, les catalyseurs ou distases n'ayant pour seul rôle que l'accélération de la vitesse, c'est-à-dire de réduire le temps où l'équilibre est atteint. Cette vitesse dépend d'ailleurs de la concentration du catalyseur.

Cependant, dans le cas de la cholinestérase, nous n'avons pas, comme nous le montrerons dans la deuxième partie de notre travail, un équilibre chimique, mais une réaction d'hydrolyse totale, aux erreurs d'expérience près.

Ceci semblerait prouver que la cholinestérase n'a pas un pouvoir synthétisant de l'acétylcholine.

Cette dernière propriété semble d'ailleurs être maintenant l'apanage d'une nouvelle enzyme découverte en 1943 par Nachmansohn et Machado (54) : la choline acétylase. Ce ferment dont la structure chimique semble se rapprocher de celle de la cholinestérase, a été extrait du système nerveux de plusieurs races d'animaux. Le cerveau de rat donnerait les extraits les plus concentrés, alors que le foie et le muscle seraient dépourvus totalement de cette enzyme. Celle-ci, cependant, ne peut agir seule pour faire la synthèse de l'acétylcholine : une certaine énergie libre fournie par l'adenosinetriphosphate lui est nécessaire.

Ainsi, la cholinestérase paraît avoir des propriétés chimiques bien précises. Son activité ne se restreint d'ailleurs pas au seul ester acétique de la choline ; elle peut dédoubler aussi la plupart des esters de la choline.

Son authenticité, enfin, a été assurée par Glick (32), puis Easson et Stedman (17), par l'hydrolyse comparée de la tributyrine et de l'acétycholine, ainsi que par les nombreux auteurs qui ont contribué à la découverte de ses propriétés chimiques.

En 1943, cependant, B. Mendel et H. Rudney aboutirent à la conclusion qu'il existe au moins deux enzymes capables d'hydrolyser l'acétylcholine : une cholinestérase vraie agissant exclusivement sur des esters de la choline et une cholinestérase non spécifique qui peut manifester son action hydrolytique en même temps sur des esters non choliniques, et pour laquelle ils proposèrent le nom de pseudocholinestérase.

La première enzyme fut isolée dans les hématies et le cerveau du chien. Dans le sérum, par contre, on trouve surtout de la pseudocholinestérase avec une infime proportion de cholinestérase vraie.

Ainsi, le ferment que nous étudions n'est qu'une pseudo-cholinestérase, assez différente de la cholinestérase du système nerveux. C'est peut-être pour cela qu'elle nous paraît être beaucoup plus sous la dépendance du foie que des éléments du tissu nerveux.

PREPARATION.

L'obtention de cette diastase à l'état pur et cristallisé s'est avérée excessivement difficile et n'a pu être réussie jusqu'ici. Ce sont Nachmansohn et Lederer qui ont obtenu les meilleures solutions contenant de la cholinestérase. Ils ont utilisé pour cela l'organe électrique de la Torpille (Torpedo Vulgaris), particulièrement riche en enzyme. D'après les auteurs, la concentration finale est telle que 1 cm^3 de l'extrait peut hydrolyser 200 à 500 mgr d'acétylcholine en une heure à la température de 20°.

PROPRIETES PHYSIQUES.

Des études faites sur ces solutions permirent de dégager certains caractères physiques de la cholinestérase.

A côté de certaines propriétés qu'elle partage avec la plupart des diastases, telles que l'influence de la température et du pH sur son activité, la cholinestérase est inhibée par certains produits particuliers qui, d'ailleurs, ont aidé à son identification.

6° *Action de la température.* — Le froid paralyse l'activité de la cholinestérase et permet ainsi de conserver ses extraits plusieurs mois à la glacière alors qu'à la température ordinaire ils sont inactifs au bout de quelques jours.

A 56° le ferment paraît définitivement détruit, alors qu'entre 37 et 40° son activité atteint son maximum.

2° *Influence du pH.* — D'après Plattner et Galehr (58), l'influence du pH serait essentielle. L'acidité inhibe l'action de la cholinestérase au point de l'annuler pour un pH = 4,4.

Un pH fortement alcalin augmente au contraire son activité, mais cela provient en partie d'une hydrolyse rapide et spontanée de l'acétylcholine. Le pH optimum de la cholinestérase se situe à 8,4 — 8,5 (Glick).

3° *Influence des radiations, du vide.* — Les radiations lumineuses et surtout les rayons ultra-violets possèdent une action destructive le plus souvent irréversible. L'évaporation à sec par le vide

à température ordinaire, provoque aussi une dénaturation de l'extrait brut. Mais la dessication d'organes tels que des nerfs à très basse température, permet de maintenir presqu'intact l'activité acétylcholinique (Boell) (14).

INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE.

Comme la plupart des catalyseurs de la chimie minérale ou organique, la cholinestérase possède ses « poisons ». Ammon (4), dans un récent travail, classe les inhibiteurs de cet enzyme en 6 groupes.

1° *Les Uréthanes* sont les plus puissants, bien que, d'après Ammon (4), la fonction uréthane ne soit pas tout dans l'effet inhibiteur. L'uréthane simple est en effet à peu près inactif (Ammon).

Esérine. — L'alcaloïde de la fève de Calabar est un des inhibiteurs les plus puissants, égalé seulement par quelques produits de synthèse. C'est aussi chronologiquement avec l'ergotamine le premier agent anti-cholinestérasique découvert par Loewi et Navratil (41) en 1926. Son mode d'action, assez obscur, n'est pas encore complètement élucidé.

Son effet inhibiteur de la cholinestérase a servi de base à une méthode de dosage biochimique très sensible de cet alcaloïde (D. Vincent et A. Maugein) (76) et des préparations officinales le contenant.

La génésérine. — D'après les récentes recherches de D. Vincent et P. Beaujard, aurait une activité quatre à cinq fois moindre.

La Prostigmine. — D'après Feldberg et Rencel, diminue nettement l'action de l'estérase dans l'organisme et de ce fait prolonge la durée des plus petites quantités d'acétylcholine qui s'y trouvent. C'est ainsi que Stropeni et Battezatti (69) l'utilisent avec succès chez les hypertendus. Son action sur le muscle relèverait-elle aussi du même mécanisme ?

La miotine inhiberait aussi, d'après Easson et Stedman (17), l'hydrolyse, d'autres esters de la choline, tels que le butyryl, la propionyl et la benzocholine.

Le méta-compound de Stedman, enfin, serait d'après Schweitzer et Wright (66), Bacq et Brown (11), le plus puissant inhibiteur de la cholinestérase, dix fois plus actif que l'ésérine elle-même.

2° *Des bases ammonium quaternaires et certains esters de la* choline non lysables, peuvent s'unir à la cholinestérase et empêcher ou ralentir ainsi l'hydrolyse de l'acétylcholine par le ferment. Ainsi

le « doryl » ester carbamique de la choline, l'arsénocholine, le bromure d'éthoxycholine et surtout le bromure de Butoxyformocholine (Ziff, Jahn et Ranshan) (85) ont un pouvoir inhibiteur élevé.

Massart et Dufait (43) citent le pouvoir anti-fermentaire du *bleu de méthylène* qui renferme une fonction ammonium quaternaire fortement dissociée. Pour une concentration de M/500000 on décèle encore une inhibition considérable alors que la forme incolore du bleu de méthylène, la leucobase, dérivé de réduction par fixation de deux H est sans action sur la cholinestérase.

Le *bleu Nil* et la *saframine* ont une action comparable au bleu de méthylène (Riechert et Smidt) (63).

La bufoténine, poison contenu dans le venin du crapaud, la *muscarine* d'Amanita muscaria et le *curare*, qui s'attaque aux plaques terminales nerveuses de la fibre musculaire, ont aussi une puissante action anticholinestérasique.

3° *Parmi les amines, amides et alcaloïdes*, nous trouvons de nombreuses substances ayant une action antifermentaire. Nous signalerons simplement l'*ésérine* et son génalcaloïde, sur lesquels nous avons insisté plus haut, *l'ergotamine*, l'ergobasine et enfin la morphine et l'apomorphine. Kahn et Surles (39) montrèrent que divers corps de la série de la morphine et de l'émétine avaient un pouvoir inhibiteur paraissant lié à leur pouvoir émétique : la codéine, la diomine, l'émétine, la papavérine et la narcotine.

Beaucoup d'autres alcaloïdes sont aussi des inhibiteurs. Parmi eux, citons la spartéine (Berneim) (12), les narcotiques sauf l'évipan sodique (Heim et Fahr) (35), l'héroïne, la dihydrocodéinone, la quinine et la nicotine (Watthes) (45), l'ephedrine, la caféine (Kahane et Lévy) (38), la strychnine (Nachmansohn), l'atropine et la pilocarpine pour de fortes concentrations (Ammon), l'ibogaïne (D. Vincent et I. Sero) (75), la pelletiérine, la cicutine, la colchicine, la quinidine, la thebaïne et l'hyoscyamine (D. Vincedt et P. Beaujard) (74).

L'action inhibitrice de la cocaïne (Ammon et Keeser) conduisit à examiner tous les anesthésiques de synthèse ne présentant pas le danger d'accoutumance si particulier à cet alcaloïde.

La *novocaïne* exerce une action inhibitrice considérable pour des concentrations tout à fait comparables aux doses thérapeutiques. Ratschov, dans le traitement des troubles de la circulation périphérique, utilisa avec succès la combinaison acétylcholine-novocaïne. L'heureux effet de cette association paraît s'expliquer par un mécanisme d'inhibition de la cholinestérase permettant une action vaso-dilatatrice prolongée de l'acétylcholine.

Des considérations analogues ont conduit Payr (55) à insensibiliser à la novocaïne la région intéressée avant de pratiquer le traitement de l'acétylcholine, dans les cas d'arthroses, d'arthrites déformantes et de myosclérose.

D'autres anesthésiques, larocaïne, tutocaïne, auraient, d'après Ammon, un pouvoir inhibiteur beaucoup plus élevé et la pantocaïne serait même deux cent trente-quatre fois plus inhibitrice que la novocaïne.

Tous ces corps sont, d'une façon générale, des amines ternaires auxquelles s'ajoute la structure de l'acide para-amino-benzoïque. Celui-ci possède aussi, d'après Zeller (84), une influence inhibitrice marquée et donne sans doute aux *sulfamides* leur action antifermentaire sur la cholinestérase.

Zeller étudia le « prontosil album » et le « sulfathiazol » ou « cibazol » et nota un pouvoir inhibiteur sensible pour des concentrations qui entrent dans le domaine de l'action thérapeutique.

Les substances actives sur le système cardio-vasculaire, telles que le sympathol, le cardiazol et la coramine, n'ont, d'après Zinnitz et Rentz (86), que peu ou pas d'action sur la cholinestérase.

Glick et Antopol, puis Ammon, montrèrent que deux vitamines, *l'aneurine* et *l'amide nicotinique*, devaient, pour inhiber la cholinestérase, atteindre des concentrations trop fortes pour jouer un rôle physiologique.

Enfin, tout dernièrement, D. Vincedt et P. Brygoo (78), signalèrent que « *l'antergan* », et d'autres dérivés, antihistaminiques de synthèse, manifeste une action inhibitrice intense sur la cholinestérase du sérum, atteignant encore 50 % pour une concentration de 1/50 000.

4° *Les réactifs du thiol.* — On admet que la cholinestérase est active par un groupement SH. Nachmansohn et Lederer ont montré que son activité était nettement diminuée en présence des principaux réactifs du thiol : le cuivre, l'acide monoiodacétique, l'acide maleique et l'alloxane.

5° *Anions formant précipités ou complexes* avec les ions métalliques Ba++, Ca++, Mn++, Mg++.

Le fluorure de sodium fut tout d'abord cité par F. et M.-L. Bernheim comme particulièrement inhibiteur, mais il peut être considéré comme un anti-fermentaire général. Massart et Dufait trouvèrent une action très nette pour l'oxalate, le citrate, les arséniates et le pyrophosphate.

6° *Autres substances* formant un groupe assez disparate. Parmi celles-ci, citons tout d'abord les acides biliaires. Sobotka et Anto-

POL ont reconnu un pouvoir antifermentaire aux acides cholique, glycocholique et desoxycholique, expliquant ainsi l'impossibilité pour la bile d'hydrolyser l'acétylcholine.

Les toxines tétaniques et diphtérique paraissent, d'après les travaux de H. SCHOEFFER, GENNITZ et LABENZ (31), WERLE et STUTTGEN (83), causer une inhibition de la cholinestérase dans les centres nerveux.

AMMON et presque simultanément RIECHERT et SCHMIDT (63), montrèrent le pouvoir légèrement inhibiteur de la vitamine C alors que RAABE (62) lui accorde un pouvoir contraire et que, *in vivo*, comme nous allons le voir par la suite, on considère l'acide ascorbique comme un activeur de la cholinestérase.

Sont aussi considérés comme inhibiteurs, l'éther, l'alcool éthylique, l'alcool bensylique, l'hydrate de chloral, le chloroforme, l'alcool méthylique, la paraldéhyde ainsi qu'un grand nombre d'essences étudiées par CAUJOLLE, VINCENT et FRANCK, en particulier, celle de Menthe, de Lavande, de Thym, de Sauge et de Romarin.

SCHALLER (65) signala l'action fortement inhibitrice de l'adrénaline et de la thyroxine et D. VINCENT et T. MATHOU (77) remarquèrent tout récemment que le Buis, Buxus sempervirens et Buxus balcarica sont doués d'un pouvoir anticholinestérasique très marqué, dû aux alcaloïdes qu'il renferme. D. VINCENT et P. BRYGOO (78) montrèrent que le stovarsol, l'acétylarsan, l'arsaminol, la tryparsamide, avaient une action inhibitrice assez nette mais ne se manifestant plus à des dilutions supérieures à 1/10.000e tandis que le novarsénobenzol, le sulfarsénol étaient sans action, du moins à la concentratoin de 1/1.000e, les plus fortes concentrations n'ayant pas été étudiées. Mais ils observèrent *in vivo* chez l'homme, lors d'injections intraveineuses de novarsénobenzol, une chute parfois accentuée de la cholinestérase, surtout nette chez les sujets supportant mal le traitement. FROMMEL, HERSCHBERG et PIQUET (25) mirent en évidence une inactivation *in vivo* chez le cobaye.

Ils montrèrent aussi que les sels d'or ou plutôt l'ion Au, entraînait tant *in vitro* que *in vivo*, une inhibition notable (25 % à 45 %) de l'activité cholinestérasique du sérum de cheval et de cobaye.

L'Al, le Borax et le Zn leur donnèrent des résultats semblables.

ACTIVATEURS DE LA CHOLINESTERASE.

Si de nombreuses substances provoquent l'inhibition de la cholinestérase, fait absolument démontré et admis par tous, par contre, peu nombreux sont les corps qui activent ce ferment. Les résultats

des travaux entrepris jusqu'à ce jour paraissaient encore mal assurés et bien souvent contradictoires.

De nombreux auteurs, en particulier Mendel (47), Massart et Dufait (44), Nachmansohn (50), constatèrent qu'une préparation de cholinestérase dialysée, ayant de ce fait perdu une grande partie de son activité, la retrouve par simple addition de certains ions métalliques.

Cependant, la valeur activatrice que l'on doit accorder à ces actions, diffère suivant les auteurs. Nachmansohn, les classant par ordre d'activité décroissante, signale le Ba++, Ca++, Mg++, Mn++. Quant au K+ et Na+, ils provoqueraient aussi une activation, mais pour des concentrations beaucoup plus élevées.

Mais Massart et Dufait ne reconnaissant aucune action au Ba++ et Cd++ et considèrent seulement comme actifs le Ca++, le Mg++ et le Mn++, le Sn++ ayant un pouvoir activateur plus discret.

Toutefois, une certaine concentration de ces ions, autour de m/25.000, serait nécessaire pour observer l'effet recherché et l'activation serait totale pour m/500.

Cette grande importance du Calcium a, d'ailleurs, comme nous le verrons par la suite, conduit certains auteurs à penser que l'ion Ca++ avait un rôle de co-ferment normal de la cholinestérase.

Le glutathion, le sympathol et la pilocarpine seraient aussi, d'après Keeser, des activateurs de la cholinestérase du sérum humain et de cheval. Ammon, au contraire, ayant montré que ces substances étaient faiblement inhibitrices à la dose de quelques milligrammes, on tenta d'expliquer cette divergence de résultats en objectant que ces corps pourraient être inhibiteurs pour de fortes concentrations et activateurs pour des taux faibles. Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée par les essais entrepris sur la pilocarpine.

Heim et Fahr (35) constatèrent dans leurs travaux sur l'urée et des narcotiques de la série des uréïdes que ces derniers corps seraient des inhibiteurs pour des taux élevés, des activateurs à doses faibles, alors que l'urée aurait une action activatrice pour toutes les concentrations examinées. Ils utilisèrent comme dosage la méthode biologique de la tension artérielle pour mesurer l'acétylcholine non hydrolysée.

Des concentrations d'urée de 0,1 à 0,2 % dans le sang provoqueraient une accélération de l'hydrolyse acétylcholinique. Ces quantités ne se trouvent pas normalement dans le sérum mais peuvent s'y rencontrer et ainsi, Heim et Fahr concluent que dans l'urémie, une série de symptomes pourraient être attribués à un trouble du

système vague, en relation avec l'activation de la cholinestérase par l'urée.

Cependant, Ammon, essayant de vérifier l'action activatrice de ces substances, ne trouva, au contraire, pour l'urée et l'uréthane, qu'un effet inhibiteur modéré.

Antopol, Tuchman et Schifrin (7) observèrent que dans certains cas d'hyperthyroïdisme non traités, le sérum sanguin présentait une teneur assez élevée en cholinestérase.

Ammon ayant trouvé un pouvoir faiblement inhibiteur pour la thyroxine, il semble qu'on ne doive pas attribuer aux secrétions thyroïdiennes un rôle d'activateur de la cholinestérase, d'autant plus que l'élévation du taux de ce ferment n'est pas constant dans l'hyperfonctionnement de la thyroïde.

L'acide ascorbique, enfin, activateur des estérases selon Raabe (62), aurait un effet contraire selon Ammon. Quant à Nachmansohn et Lederer (53), ils n'ont pu vérifier les conclusions de Raabe. Frommel, Herschberg et Piquet n'ont pas trouvé d'effet activateur sur la cholinestérase du sérum de cobaye normal, mais seulement chez le cobaye dont l'enzyme avait été inhibé par des toxiques tels les sels d'or ou le novarsenobenzol.

Tous ces essais d'activation ont été faits *in vitro* et si certains résultats ont été obtenus sur des préparations enzymatiques plus ou moins inactivées par des moyens chimiques ou par la dialyse prolongée, par contre, l'activation de solutions de ferment non inactivées, le sérum humain par exemple, n'a guère pu être réalisée.

Cette activation pourra-t-elle se faire un jour de façon manifeste *in vivo*, notamment dans divers cas pathologiques ? On peut, semble-t-il, l'espérer.

C'est là, en effet, pour le médecin, le problème le plus important de toutes ces recherches puisqu'il vise à une action thérapeutique.

Dans ce domaine, il semble que peu de recherches aient été faites. Récemment, Aron et Herschberg (8) ont indiqué que d'après Herschberg, Frommel et Piquet, la vitamine C est indispensable au fonctionnement normal de la cholinestérase. Ainsi, dans le scorbut où l'activité de l'enzyme est diminuée, une vitaminothérapie intensive rendrait au ferment son activité normale. Froment et Kaswin (23) ont fait mention des recherches inédites de Kaswin, au cours desquelles a été démontrée l'action activatrice de l'acide ascorbique au cours des hépatites. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que la vitamine C a été trouvée inhibitrice *in vitro*, par de nombreux auteurs, mais à doses très fortes et *in vitro*.

D'autre part, Fiessinger et Glomand (22) ont essayé d'activer la cholinestérase du sérum chez les hépatiques par des injections d'acétylcholine, sans résultat, obtenant même au contraire plutôt un effet d'inhibition léger.

En ce qui concerne le calcium, nous avons montré, tout dernièrement, avec M. le Professeur D. Vincent (80), que l'injection calcique intraveineuse (sous forme de gluconate) avait un assez grand retentissement sur la cholinestérase du sérum humain. Nous avons noté une augmentation très nette de l'activité fermentaire, allant jusqu'à 50 % du taux initial. Par contre, *in vitro*, nous n'avons constaté aucune modification de la cholinestérase sous l'effet du calcium. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet dans la deuxième partie de notre travail.

Signalons enfin que d'après E. Frommel, Ad. Herschberg et J. Piquet (24), l'hyposulfite de Na provoquerait *in vitro* une activation de 15 % et *in vivo*, chez des cobayes, une élévation de l'activité cholinestérasique d'environ 20 %. Le chlorure de Magnésium leur aurait donné des résultats plus faibles.

Quant au gluconate de Calcium, injecté par voie sous-cutané chez le cobaye, il ne donnerait aucune activation *in vivo* ; par contre, in vitro, il serait un réactivateur de la cholinestérase inhibée par le novarsénobenzol.

STRUCTURE CHIMIQUE ET ORIGINE.

A l'heure actuelle, la structure chimique de la cholinestérase n'est pas encore parfaitement connue. Cependant, quelques renseignements nous ont été donnés par les recherches physico-chimiques, en particulier par la dialyse.

Par saturation au sulfate d'ammoniaque, l'extrait brut perd 30 à 40 % de son activité. La dialyse produit aussi une inactivation, mais une addition de dialysat ou d'eau mère du précipité au sulfate d'ammoniaque, rétablit l'activité première.

On pensa alors que la cholinestérase possédait un co-ferment enlevé par la dialyse, mais sans pouvoir cependant en préciser la nature. Or, par la suite, on s'aperçut qu'un grand nombre de substances telles que la salicylaldoxine, l'acide ciannhydrique, un certain nombre d'acides aminés (cystéine, cystine, glycine), le glutathion, ainsi que certains métaux (Calcium, Baryum, etc.) jouaient le même rôle. On abandonna alors l'hypothèse d'un co-ferment, mais on continua à chercher comment les corps précédents pouvaient réactiver l'extrait dialysé de l'enzyme.

Nachmansohn et Lederer (53) pensèrent que la cholinestérase est active par ses groupements SH. Le rôle de ces groupements a été établi par l'étude du comportement du ferment avec certaines substances réagissant sur le groupement thiol. Ainsi, le cuivre inactive de 30 à 40 % un extrait brut de cholinestérase pour une concentration de 10 par 1 cm³. D'autre part, l'acide monoiodacétique, l'acide maleique et le glutathion oxydé donnent une inhibition variant de 18 à 40 %.

Or, le glutathion réduit est un activateur du ferment ayant subi la dialyse. Comment expliquer cela ? On admet que le glutathion réduit enlève les traces de métaux et réduit en groupements S H actifs, les groupements S - S inactifs formés au cours de l'oxydation.

L. Massart et Dufait (44), Heim et Fahr (35), constatant une inhibition par certains anions tels que le fluorure, l'oxalate et le citrate, pensèrent à une réaction avec un ion métallique contenu dans la molécule de la cholinestérase. La réactivation de l'enzyme après dialyse leur fit admettre qu'il s'agissait du Calcium.

Ainsi, à l'heure actuelle, la cholinestérase apparait comme un sel, probablement calcique, d'une protéïne dont une grande partie de l'activité serait due à un groupement thiol.

On chercha alors quelles relations existaient entre cette protéïne et celles du sérum. Mogens Faber (19) montra tout d'abord que la cholinestérase est liée à la fraction sérum albumine car elle n'est pas précipitée avec le sérum globuline par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation.

Il démontra aussi, par de nombreux dosages faits dans des cas particuliers, que les courbes indiquant les modifications de la sérum albumine et de la cholinestérase présentent des variations dans le même sens. Comme preuve à sa démonstration, il cite en particulier les maladies du foie où il existe fréquemment un abaissment de la sérum albumine, le taux des globulines restant normal. Or, on trouve parallèlement une diminution de l'activité cholinestérasique.

Cependant, Vahlquist, étudiant la migration cataphorétique des protéïdes dans un champ électrique, constate que la cholinestérase se comportait comme indépendante des autres protéïnes du sérum dans ce phénomène physique.

Donc, malgré une indépendance qualitative certaine, il semble qu'il existe une relation assez étroite entre la sérum albumine et la cholinestérase.

Cette parenté chimique, ces modifications semblables dans certains états pathologiques, firent supposer à certains auteurs (Fiessinger) que, de même que la sérum albumine, la cholinestérase aurait son origine dans le foie. Cet organe étant le grand laboratoire de l'organisme, cette hypothèse est fort plausible, mais n'a pu encore être confirmée.

Ainsi, à l'heure actuelle, la structure chimique et l'origine de la cholinestérase sont toutes deux encore fort incertaines.

CHAPITRE III

Dosage de la cholinestérase

La cholinestérase ayant une structure encore inconnue, son dosage consistera à mesurer son activité fermentaire. Il en est de même d'ailleurs pour tous les enzymes. Le principe de toutes les méthodes de titration de la cholinestérase consiste donc à déterminer en fonction du temps, l'intensité d'hydrolyse de l'acétylcholine en présence d'un sérum ou d'un extrait d'organe broyé ; les méthodes opératoires préconisées sont soit biologiques, soit chimiques.

METHODES BIOLOGIQUES.

En général, elles consistent à doser l'acétylcholine restante après action de l'enzyme dans des conditions et pendant un temps donné.

Cependant, dans d'autres méthodes, on mesure la vitesse de cessation des effets de l'acétylcholine sur diverses préparations après addition du ferment.

Dans le cas du dosage de l'acétylcholine restante, citons les méthodes de Fulmer (26) et Minz (49), au muscle de sangsue ostériné, celle de Chang et Galdum (16) au muscle rectus ostériné de grenouille. On détermine ainsi ou bien le pourcentage de produit hydrolysé par gramme de tissu, ou bien le temps nécessaire à hydrolyser 50 % de l'acétylcholine mise dans l'essai.

D. Vincent, en 1938, utilisa une méthode personnelle basée sur un principe analogue : on met en présence une même quantité d'acétylcholine et des extraits de plus en plus dilués pendant un certain temps. On détermine alors la dilution limite provoquant encore une réaction de contraction du muscle dorsal antérieur érésiné de sangsue. Ceci indique la limite de concentration de l'extrait à partir de laquelle toute l'acétylcholine n'a pas été hydrolysée. L'activité cholinestérasique est l'inverse de cette concentration limite.

Heim et Fahr (35) ont opéré, pour doser l'acétylcholine, par mesure de la baisse de la tension artérielle.

Parmi les méthodes utilisant la mesure de la cessation des effets de l'acétylcholine après addition d'enzyme, celle de Halpern et Corteggiani (33), consiste à évaluer le temps nécessaire à la reprise spontanée des mouvements du cœur isolé de l'escargot, arrêté par une solution d'acétylcholine ; lorsqu'on ajoute au milieu un extrait plus ou moins riche en cholinestérase. Gautrelet et Scheiner mesurèrent la vitesse de décontraction du muscle de grenouille dans les mêmes conditions.

Toutes ces techniques n'ont ni forte sensibilité ni grande précision. Aussi, en pratique, on s'adresse de préférence aux méthodes chimiques.

METHODES CHIMIQUES.

Elles ont toutes pour principe le dosage de l'acide acétique libéré par hydrolyse d'une solution d'acétylcholine. Plus simples, assez pratiques et, comme toutes les méthodes chimiques, plus régulières dans leurs résultats que les dosages biologiques, elles furent créées ou améliorées par Renshan et Bacon, Ammon et Vass (6), Stedman et White (68), Valquist, Hall et Lucas (34). Le titrage de l'écide acétique libéré en fonction du temps peut se faire suivant plusieurs techniques.

Dans les méthodes alcalimétriques, le dosage se fait par addition d'une solution titrée de soude en présence d'un indicateur coloré bleu de bromothymol ou rouge de crésol. Cette technique, d'un usage courant, a été proposée par Stedman et Easson, et Stedman et White (68), opérant une titration continue à pH constant. C'est une adaptation de cette méthode, employée déjà par D. Vincent, G. Segonzac et Mlle De Prat (81) avec titrations fractionnées de 5 en 5 minutes que nous avons utilisée pour nos recherches personnelles. Nous l'exposerons en détail dans la deuxième partie de notre travail.

Certains auteurs préfèrent les méthodes manométriques dans lesquelles l'acide acétique agit sur une solution tampon bicarbonatée au fur et à mesure de sa formation. Il y a ainsi libération de CO_2, titré manométriquement dans l'appareil de Warburg. On opère ainsi à pH constant, mais un appareillage spécial qu'on ne trouve pas dans tous les laboratoires est ici nécessaire.

Signalons, enfin, la méthode électrotitrimétique de Scoz et Cattaneo Glick (32) et la méthode électrométrique de Drouet, Vérain

et Franquin où l'on détermine le temps mis par le milieu pour passer de pH à 8 à pH = 7, et enfin une méthode colorimétrique d'Abdon et Uvnas (2).

Ces méthodes chimiques, ou physicochimiques, relativement simples et beaucoup plus précises que les techniques biologiques, ont permis d'étudier la cholinestérase au point de vue de ses propriétés chimiques et les variations de son taux dans divers états pathologiques.

CHAPITRE IV

Modifications pathologiques de la cholinestérase sérique

Galehr et Plattner (29) en 1928, montrèrent la présence de cholinestérase à la fois dans le sérum sanguin et dans les globules rouges. Ce fut le point de départ de travaux sur les relations entre le taux de la cholinestérase sérique et les états pathologiques.

Ammon et Voss (6), Vahlquist (70), Jellineck et Looney (36), Abdon et Uvnas (62), Hall et Lucas (34), ainsi que Verboby (71), montrèrent que chez les sujets normaux, les variations de l'activité cholinestérasique étaient assez importantes d'un individu à l'autre et que chez un même sujet, le taux de la cholinestérase reste assez fixe.

On n'a pas noté de variations sensibles d'après le sexe et chez la femme, l'apparition des règles n'amène pas de modifications notables (P. Passenaut, C. Bénézech, Mlle Dutartre) (57), Moyens Faber (68) nota que la digestion, la fatigue, le manque de sommeil, les changements de température, étaient sans influence notable sur la cholinestérase du sérum.

Ainsi, le taux de ce ferment demeure assez fixe dans l'organisme humain et on admet aussi qu'il demeure constant dans les vingt-quatre heures qui suivent la prise de sang pratiquée pour faire le dosage. Le vieillissement du sérum n'apporte d'ailleurs pas de variations importantes à l'activité cholinestérasique, ainsi que l'ont montré D. Vincent et P. Brygoo (79) : pendant les 10 premiers jours les modifications sont faibles, sensiblement égales à la marge d'erreur de la méthode de dosage.

La diversité des méthodes de dosages et les unités qui en découlent ont rendu difficilement comparables les résultats des recherches entreprises par différents auteurs.

Cependant, en les rapprochant, on a pu établir les variations du taux de la cholinestérase sérique chez l'individu sain et au cours de divers états pathologiques.

Les premières études de la cholinestérase sérique ont été faites au cours de divers syndromes neuro-musculaires (myopathies, Maladie de STEINERT, Maladie de THOMSEN, myasthénie). L'activité de cholinestérase a été trouvé abaissé par certains auteurs, HICKS et MAC-HAY, P. PASSOUANT, C. BÉNÉZECH et Mlle DUTRARTRE, alors que d'autres n'ont constaté aucune modification (MAXWELL et STADIE [46], POUCHET et WADE [60], CORKILL).

Au cours des maladies du foie, de nombreux auteurs ont signalé une chute du taux de la cholinestérase (ANTOPOL, Mc. ARDLE [ ], MOYENS FABER [18], D. VINCENT et J. DE PRAT [81], FRESSINGER, GLOMAND et CARLOTTI [22], D. VINCENT, G. SEGONZAC et J. DE PRAT [81], P. PASSOUANT, C. BÉNÉZECH et Mlle DUTRARTRE [57], Mlle J. DE PRAT [61]). L'abaissement est massif dans les cirrhoses décompensées dans lesquelles la dégénérescence hépatique est accentuée Par contre, la cholinestérase est à un niveau plus élevé dans les cas compensés ou peu évolutifs ou dans les cas d'Ictères infectieux, catarrhal ou retentionnel, dans ces derniers, la baisse du taux de l'enzyme paraît grossièrement proportionnelle à l'élévation du taux de la bilirubine du sérum.

Dans le foie cardiaque, on n'observerait pas de variations du taux de la cholinestérase alors que celui-ci diminuerait dans les cas d'atteinte cardiaque sévère. MOGENS, FAVER, VALQUIST étudiant les variations simultanées de la tributyrinestérase et de la cholinestérase signala pour toutes deux une chute dans les cas de tuberculose pulmonaire. SCOZ et CATTANEICO (67) indiquèrent aussi une chute de l'activité cholinestérasique dans les cas sévères de tuberculose.

Enfin, P. PASSOUANT, C. BÉNÉZECH, et Mlle DUTARTRE (57), signalèrent récemment le fléchissement de l'activité diastasique chez des malades évolutifs avec atteinte bilatérale, fièvre élevée, présence de bacille de KOCH dans les crachats. Dans les méningites bacillaires et au début dse poussées évolutives chez un tuberculeux fixé, ils observèrent également une baisse du taux de l'enzyme. Par contre, au cours des tuberculoses fixées avc pneumothorax électif et efficace, au cours des fibroses pulmonaires, l'activité cholinestérasique est normale ou élevée.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ces faits dans la deuxième partie de notre travail.

Dans les néphrites, MOGENS FABER, Mlle DE PRAT (61), indiquent un abaissement du taux de cholinestérase dans les cas d'urémie.

P. Passouant, C. Bénézech et Mlle Dutrartre (57) signalent une activité cholinestérasique normale dans les néphrites vasculaires, alors que dans les néphrites œdémateuses avec ou non azotémie et hypertension, le taux de l'enzyme serait abaissé.

Au cours de l'hypertension artérielle solitaire ou avec atteinte rénale, ces mêmes auteurs et Mlle de Prat trouvent ces chiffres normaux ou même élevés sans pouvoir d'ailleurs attribuer la moindre valeur pronostique à ces résultats.

Dans le diabète, Mogens Faber (18), Antopol, Mlle de Prat trouvèrent un taux de cholinestérase normal ou même assez fortement élevé. P. Passonant, C. Bénézech et Mlle Dutrartre confirmèrent ces résultats et observèrent une diminution du taux, relative, de l'enzyme qui d'abord élevé revient à la normale dans l'action de l'insuline.

Antopol et Mogens Faber indiquent aussi une activité élevée dans les cas de goitres hyperthyroïdiens.

Ces deux auteurs signalent, ainsi que Milhorat (42), un abaissement de la cholinestérase dans les anémies.

Il en est de même dans les maladies infectieuses, la pneumonie en particulier, et chez les cancéreux où l'on trouve des chiffres d'autant plus bas que l'anémie et les hémorragies ont agi simultanément (Moyens Faber, Milhorat, Mlle de Prat).

Dans les polynévrites éthyliques et arsénicales, J. Froment et Kaswin (23), ont décrit une hausse de l'activité cholinestérasique du sérum alors qu'elle serait normale dans les polynévrites diphtériques et diabétiques et dans la poliomyélite.

Dans la syphilis, du moins lors des premières périodes, D. Vincent et P. Brygos (78) signalèrent une augmentation très légère du taux de l'enzyme tandis qu'un abaissement sensible se manifesterait lorsqu'il y a des lésions hépatiques associées.

Enfin, dans une étude récente, Mlle de Prat (61) observa une élévation de l'activité cholinestérasique dans la démence précoce et l'épilepsie, une baisse dans certains cas de tétanie, un taux normal dans les maladies mentales avec élévation nette dans la démence précoce et des modifications minimes dans un sens ou dans l'autre, après la crise tétanique violente et prolongée provoquée par l'électro choc.

CHAPITRE V

La lipase sanguine dans la tuberculose pulmonaire

Parmi les diastases de l'organisme vivant, les lipases, c'est-à-dire les ferments de dissociation des lipides, forment un groupe important mais aussi assez confus. Les lipases d'origine animale, nettement différentes de celles du règne végétal qui sont toutes insolubles dans l'eau, peuvent être classées en deux catégories suivant leurs propriétés biochimiques : les unes hydrolysent les esters d'acides gras de poids moléculaires élevé ; les autres s'attaquent aux esters d'acides gras de poids moléculaire plus faible (exemple : tributyrine), mais ne dissocient les graisses vraies qu'avec une extrême lenteur.

Les premières sont représentées surtout par l'enzyme pancréatique. Les secondes forment un groupe beaucoup plus vaste. On a pu, en effet, mettre en évidence l'existence de lipases différentes dans à peu près tous les organes sauf dans le muscle qui paraît dépourvu de cette enzyme. Mais seules les lipases hépatiques, sanguine et pulmonaire ont été bien étudiées jusqu'ici et présentent quelque intérêt quant aux variations de leur taux dans différents états pathologiques.

Ces deux dernières, en particulier, ont été étudiées dans la tuberculose pulmonaire. Certains auteurs (Kanvey) ont observé une diminution du taux de la lipase pulmonaire chez l'animal infecté alors que d'autres (Bordorf, Virtanen, Saumalainen) n'ont vu aucune différence entre l'animal malade et l'animal sain.

Dans la tuberculose pulmonaire de l'homme, par contre, Bach et Lusztic (13) ont constaté une baisse du taux de la lipase pulmonaire uniquement dans les maladies chroniques. La lipase sanguine ou enzyme lipolytique du sérum a été beaucoup plus étudiée et de nombreux travaux s'attachent à démontrer ses variations dans la tuberculose pulmonaire, N. Fiessinger (21), Falkenhein et

Gyorgy (20), Wilkes ( ), Rosin (64), Gajdes (28), etc.. Ces auteurs ont constaté que la lipase sérique est diminuée dans la tuberculose pulmonaire ulcérocaséeuse, tandis que dans les formes bénignes à évolution lente, cette baisse n'est plus notable.

Dernièrement, enfin, J. Paraf, J. Desbordes, Agerman et G. Fournié reprirent cette étude (56).

Ils utilisèrent pour leurs mesures une adaptation de la méthode de Rona et Michaelis.

Le principe du dosage est la mesure de la baisse de tension superficielle d'une solution aqueuse saturée de tributyrine sous l'action de l'enzyme lipolytique libérant l'acide gras, en présence d'un tampon constitué par une solution phosphatique de pH : 7,6.

Les produits de décomposition, glycérine et acide butyrique, n'étant pas attaqués, on peut suivre au stalagmomètre la variation de la tension superficielle au cours de l'hydrolyse de la tributyrine.

La différence entre le nombre de gouttes au début de la réaction et au bout d'un temps déterminé permet de mesurer l'activité de l'enzyme dans certaines conditions expérimentales. Pour leurs déterminations, J. Paraf, J. Desbordes, A. German et G. Fournié ont classé les 100 cas présentés en trois séries :

— Bon état : potentiel évolutif faible, par ex. : P.N.A. efficace avec reprise de poids, bon appétit.
— « Moyen » état : évolution, perte de poids, par ex. : P. N. A. peu efficace.
— Cas graves et très graves : lésions bilatérales, granulie, état cachectique.

Ils mesurèrent d'abord le taux de l'enzyme par la différente brute du nombre de gouttes entre 0 et 80 minutes, c'est-à-dire jusqu'au moment où la tension superficielle ne subit plus de variations (fin de la réaction d'hydrolyse). Ils ne constatèrent aucune variation notable entre les trois séries. Ceci ne nous étonne pas, les catalyseurs ne faisant qu'accélérer les vitesses des réactions.

Par contre, l'étude de la vitesse d'hydrolyse de l'enzyme leur donna des résultats intéressants.

Sur un graphique ayant pour abscisse, le temps en minutes et pour ordonnée le nombre de gouttes, ils tracèrent la courbe d'hydrolyse en calculant la différence du nombre de gouttes entre le temps initial et les temps successifs (de 20 en 20 minutes), jusqu'à 80 minutes.

Ils obtinrent ainsi des courbes à pente initiale plus ou moins grande suivant l'activité du sérum considéré et qui ont la même

allure générale que celles de l'hydrolyse de la cholinestérase (voir deuxième partie de notre travail).

Dans les bons états, la limite d'hydrolyse est atteinte beaucoup plus rapidement que dans les cas « moyens » ou graves. Ainsi l'examen de la courbe permet de se faire une opinion sur l'état du malade.

Il n'est pas nécessaire d'ailleurs de calculer la vitesse absolue ou le pourcentage de l'hydrolyse. Nous pensons même que le tracé de la courbe devient inutile si, comme pour la cholinestérase, on compare les vitesses de réactions dans un espace de temps convenablement choisi.

Dans la tuberculose pulmonaire, l'activité de l'enzyme lipolytique est donc fonction de l'état général. Elle serait diminuée dans les cas graves, en évolution, et normale ou élevée par contre lorsque tous les signes cliniques indiquent que le malade est sur la voie de la guérison.

D'après ces auteurs, l'examen des courbes a surtout un intérêt dans le pronostic, un mauvais tracé indiquant une évolution défavorable confirmée par la suite des événements.

Ainsi, dans la tuberculose pulmonaire, les variations du taux de l'enzyme lipolytique semblent suivre celles de la cholinestérase. Une étude comparée de ces deux enzymes aurait été très intéressante, mais il nous a été impossible de réaliser nos projets dans les circonstances présentes.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Technique utilisée pour le dosage de la cholinestérase sérique

Nous avons utilisé pour nos déterminations rapportées dans ce travail, la technique habituelle employée dans le laboratoire de notre maître, M. le Professeur D. VINCENT. C'est une adaptation de la méthode alcalimétrique de STEDMAN et WHITE (68), qui a déjà servi de base aux travaux de D. VINCENT et A. MANGEIN (76), D. VINCENT et P. BEAUJARD (74), D. VINCENT, G. SEGONZAC et J. DE PRAT (81), D. VINCENT et P. BRYGOS (79) et M^lle^ J. DE PRAT (61).

PRINCIPES DE LA METHODE.

A l'aide d'une solution de soude, on titre l'acide acétique qui prend naissance au cours de l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence du sérum à examiner.

La réaction fermentaire s'effectue à température constante à 38°. Le pH du milieu amené à 8,0 est ensuite ramené à ce pH par additions successives toutes les cinq minutes solution de soude, 0,01 M, le rouge de crésol étant l'indicateur coloré. Il convient de ne pas dépasser ce pH, car une trop forte alcalinité provoque une hydrolyse spontanée de l'acétylcholine.

Ce dosage s'effectue en vingt minutes et le dispositif utilisé permet la titration simultanée de plusieurs sérums.

Le volume total de soude utilisée correspond à l'activité cholinestérasique du sérum étudié, déduction faite du volume de soude 0,01 M employé pour titrer, dans les mêmes conditions l'hydrolyse spontanée d'une solution identique d'acétylcholine sans addition de sérum.

APPAREILS ET REACTIFS

— Un thermostat électrique ou au gaz, réglable à 38°, et muni d'un dispositif maintenant dans l'eau les ballons contenant les réactifs et permettant de les retirer rapidement pour effectuer les titrations successives.

— Une série de burettes graduées au 1/20e de cc

— Une série d'éprouvettes graduées de 50 cc.

— Une série de ballons contenant 100 cc.

— Des pipettes de 1 et 10 cc.

— Eau distillée bouillie conservée en flacons soigneusement bouchés.

— Solution de rouge de Crésol à 0,02 % faite en dissolvant 0 gr. 10 de rouge de crésol Merck dans 5 cc. 9 de Na OH, 0,05 M puis en diluant à 500 cc. par de l'eau distillée.

— Solution de chlorure d'acétylcholine à 2 pour mille.

— Les sérums à étudier devront être normalement exsudés et non hémolysés, la coloration donnée par l'hémoglobine gênant l'appréciation du virage nécessaire à la bonne exécution du dosage et donnant une erreur par apport de cholinestérase globulaire.

Nous avons prélevé le sang des malades par ponction veineuse au pli du coude. L'expérience nous a prouvé que la quantité nécessaire était d'environ 5 à 6 cc.

Le transport jusqu'au laboratoire ayant empêché une sédimentation convenable des éléments figurés du sang, nous avons soumis tous nos prélèvements à la centrifugation avant d'utiliser le sérum.

MODE OPERATOIRE.

— Dans une éprouvette de 50 cc. on mesure :

10 cc. de la solution d'acétylcholine à 2 p. 1000.

X gouttes de la solution de rouge de crésol.

— On ajoute 20 cc. environ d'eau distillée bouillie et après avoir amené le mélange au pH = 8 (coloration rose) par addition de Na OH 0,01 M, on complète à 40 cc. avec de l'eau distillée bouillie.

— On transverse ensuite dans un ballon qu'on laisse environ dix minutes au thermostat à 38° pour obtenir l'équilibre de température.

— On ajoute alors 1 cm³ de sérum à étudier et on rajuste rapidement au pH = 8 (coloration rose léger) avant de replacer le

ballon au thermostat. A titre de référence, on peut comparer avec la teinte rosée donnée par 50 cc. de solution tampon à pH = 8 au borate de clark, additionné de X gouttes de rouge de crésol.

On met alors la burette dans laquelle se trouve Na OH 0,01 M, au zéro. Le contenu du ballon étant devenu peu à peu jaune, par suite de l'acide acétique formé ; on neutralise cette acidité par la soude de la burette, cinq minutes après l'addition du sérum.

Toutes les cinq minutes, on ramène ainsi le contenu du ballon au pH = 8 et on note le volume total de Na OH 0,01 M utilisé au bout de vingt minutes. Le dosage est alors terminé.

L'activité cholinestérasique du sérum étudié est donné par le volume de soude 0,01 M utilisé, N cc., déduction faite du volume de Na OH 0,01 M, nécessaire pour le témoin contenant l'acétylcholine seule dans les mêmes conditions, n cc. soit = (N - n) cc. Na OH 0,01 m.

La valeur de n varie peu avec les expériences et les divérs dosages que nous avons faits nous donnent un chiffre moyen de 0,4 cc. pour le témoin.

Le thermostat utilisé permet le titrage de 7 sérums à la fois, ce qui nécessite, avec la solution témoin, un jeu de 8 burettes correspondant chacune à un ballon déterminé. Pratiquement, on ne peut faire un dosage correct avec un nombre supérieur de sérums.

CAUSES D'ERREURS.

Pour obtenir un dosage précis il est nécessaire :

1°) D'opérer sur du sérum non homolysé et pur ; les substances anticoagulantes (oxylate, fluorure), ayant une action certaine sur la cholinestérase, peuvent être une cause d'erreur importante.

2°) D'utiliser des réactifs toujours identiques et de l'eau distillée longuement bouillie pour éliminer complètement le CO_2.

3°) D'opérer à une température qui soit comprise entre 37°5 et 39°.

4°) De rester au voisinage du pH = 8 lors des additions de solution de soude.

5°) De n'utiliser que des sérums frais ou conservés à la glacière 8 jours au maximum.

REMARQUES SUR CETTE REACTION D'HYDROLYSE.

Au lieu d'arrêter la réaction au bout de vingt minutes, comme on le fait dans un dosage normal, nous avons laissé se poursuivre l'hydrolyse de l'acétylcholine pendant 120 minutes.

Nous avons utilisé 1 cc. de trois sérums différents (S1, S2 et S3), un témoin ne contenant pas de sérum (T.) et nous avons fait les affusions de solution de soude 0,01 M de dix en dix minutes. (Voir tableau 11).

Nous avons, d'autre part, dressé la courbe d'hydrolyse des 10 cc. d'acétylcholine à 2 p. 1000 par cc. des 3 sérums et par l'eau (témoin), dans les mêmes conditions que précédemment (à 38° et pH = 8), en portant en abscisse le temps en minutes et en ordonnées les cc. de Na OH 0,01 M utilisés.

Nous voyons ainsi que le sérum S1 qui a une activité cholinestérasique normale (5,3) atteint la limite d'hydrolyse au bout de 70 minutes tandis que les deux autres sérums mettent beaucoup plus de temps pour arriver à ce même état.

Cette réaction d'hydrolyse est-elle complète ?

Arrive-t-on seulement à un état d'équilibre ?

La réponse nous sera donnée par le calcul de la quantité d'acide acétique formé à partir de l'acétylcholine et du nombre de cc. de soude nécessaire à sa neutralisation.

La formule générale de l'hydrolyse de l'acétylcholine s'écrit :

$$CH^3 - COO\,CH^2 - CH^2 - N\langle^{(CH^3)^3}_{OH} + H^2O \longrightarrow CH^3\,COOH + CH^2\,COOH - CH^2 - N\langle^{(CH^3)^3}_{OH}$$

Ici, nous utilisons du chlorure d'acétylcholine. En poids moléculaires, nous voyons donc que 181,5 gr. de chlorure d'acétylcholine libèrent par hydrolyse 60 gr. d'acide acétique.

Puisque nous employons 0 gr. 02 de chlorure d'acétylcholine, le poids d'acide acétique libéré dans la réaction sera :

$$\frac{60 \times 20}{181,5} = 6,61 \text{ mgr. d'ac. acétique.}$$

Une solution centinormale d'acide acétique contiendra pour 1 cc. = 0,6 mgr. d'acide acétique.

6,61 mgr. seront donc contenus dans : $\frac{6,61}{0,6} = 11,L1$ cc.

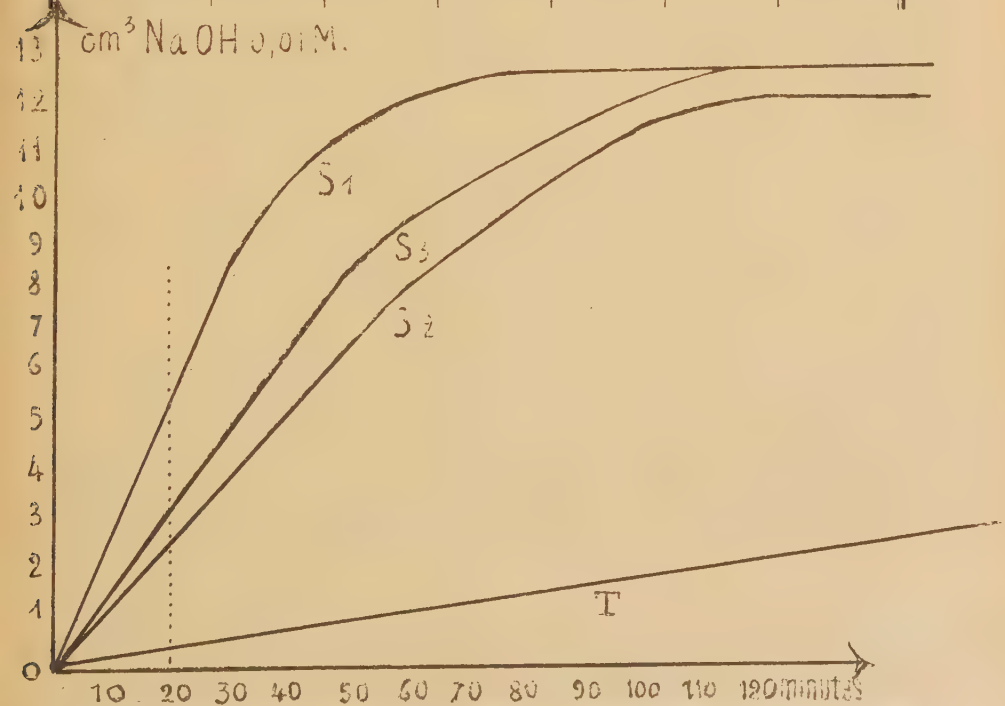
Puisque la solution de soude que nous utilisons est aussi centinormale, il nous faudra pour neutraliser les 6,61 mgr. d'acide acétique :

11,L1 cc. de Na OH 0,01 M.

Ce chiffre étant assez éloigné de celui trouvé expérimentalement, nous avons cherché si une augmentation de l'acidité du mélange, par dissolution de gaz carbonique dans l'eau distillée

TEMPS	10'	20'	30'	40'	50'	60'
T	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,25
S1	3	5,7	8,8	11	12,3	12,5
S2	1,6	2,9	4,4	5,7	7	8,1
S3	1,7	3,1	4,9	6,5	8,15	9,5

TEMPS	70'	80'	90'	100'	110'	120'
T	1,45	1,6	1,8	2	2,25	2,4
S1	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6
S2	9,1	10,1	11	11,65	12	12,2
S3	10,6	12,1	12,5	12,5	12,6	12,6



Courbes d'hydrolyse de 10 cc. de chlorure d'acétylcholine à 2 % par 1 cc. de trois sérums et dans un témoin sans sérum.

pouillie ou du fait du sérum lui-même, pouvait se produire pendant les 120 minutes du titrage.

Nous avons versé dans un ballon 50 cc. d'eau et dans deux autres ballons 49 cc. d'eau plus 1 cc. de deux sérums différents et nous les avons porté au thermostat à 38°. Après équilibre de température (16 minutes environ), nous avons ramené les mélanges au pH = 7 avec de la soude 0,01 M (indicateur coloré = X gouttes de rouge crésol) et avons titré ensuite ces mélanges par la méthode déjà utilisée.

Voici, résumés dans un tableau, les résultats obtenus :

TEMPS	10'	20'	30'	40'	60'	80'	100'	120'
1° Sérum.	0,4	0,6	0,7	0,7	0,8	0,95	1	1,1
2° Sérum.	0,4	0,65	0,7	0,75	0,85	0,95	1	1,1
Eau.	0,2	0,25	0,25	0,30	0,35	0,4	0,45	0,5

Ainsi, si nous ajoutons l'acidité développée par le mélange sérum, eau, à celle trouvé par le calcul pour l'hydrolyse de l'acétylcholine, soit : 1,1+11,1 = 12,2 cc., nous obtenons le chiffre de l'acidité totale du contenu des ballons lors de la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine. C'est là le chiffre que nous avons obtenu dans nos réactions aux erreurs d'expériences près.

Nous voyons ainsi que l'hydrolyse de l'acétylcholine est totale pour tous les sérums, la cholinestérase sérique n'ayant, comme tous les catalyseurs, qu'une influence sur la vitesse de cette réaction et non sur sa limite.

Cette vitesse d'hydrolyse se manifeste sur les courbes précédentes par une plus ou moins grande pente en un point quelconque de celles-ci.

Ces courbes où le volume de Na OH 0,01 M est proportionnel à l'acide acétique formé, nous permettent de suivre ces réactions. Après un début plus ou moins rapide, l'hydrolyse se ralentit considérablement et s'arrête lorsqu'il n'y a plus d'acétylcholine dans la solution.

Comment comparer alors l'activité de l'enzyme dans différents sérums ?

Il paraît inutile d'utiliser les vitesses de réactions à un moment donné ; cela demanderait des calculs qui enlèveraient tout intérêt pratique à cette mesure.

Par contre, nous pouvons comparer aisément les vitesses moyennes pendant un intervalle donné.

Celles-ci nous sont données par la formule $V = \frac{Q1 - Q2}{t1 - t2}$ ou (Q1 — Q2) représente la quantité de matière transformée (ici, nombre de cc. de soude) et (t1 — t2) le laps de temps pendant lequel a eu lieu cette transformation.

Cependant, pour faire une comparaison exacte, il faut choisir un espace où les vitesses d'hydrolyse soient les plus grandes.

Les différentes courbes de réactions d'abord sensiblement droites, changent de pente pour un temps plus ou moins grand. Tandis que les sérums à faible activité cholinestérasique voient leur vitesse d'hydrolyse baisser au bout de 50 à 60 minutes, ceux à haute activité fermentaire par contre, ralentissent leur action vers la 30e minute. C'est donc dans l'espace de 0 à 30 minutes que nous pourrons comparer le plus aisément l'action de l'enzyme dans différents sérums.

Si, d'autre part, on effectue tous les dosages dans le même temps, la simple lecture du volume de soude employé nous donnera une valeur proportionnelle à la vitesse d'hydrolyse et les calculs seront ainsi simplifiés à l'extrême sans enlever pour cela de la précision à la méthode.

Nous confirmons en cela les données apportées par Hall et Lucas, puis par Frommel, Hersebley et Piprat (24).

Les travaux déjà effectués dans le laboratoire de M. le Professeur D. Vincent, ayant pour base le temps t = 20 minutes, nous avons effectué nos déterminations de la même façon pour avoir une même échelle de comparaison.

Il n'est donc pas nécessaire de tracer toute la courbe d'hydrolyse pour comparer les activités des sérums, ainsi que l'ont fait Paraf, J. Desbordes, A. German et G. Fournié, pour l'enzyme lipolytique du sérum (56). Le calcul exact de la vitesse d'hydrolyse dans un temps donné ne présente pas plus d'intérêt si on effectue toutes les réactions dans le même intervalle, 20 minutes par exemple.

Nous pensons qu'il en est de même pour toutes les enzymes et que la mesure de leurs activités peut être représentée assez fidèlement par leurs vitesses de réaction *ou par une valeur proportionnelle à celle-ci*, dans un temps donné convenablement choisi.

REMARQUES SUR CE DOSAGE

Dans la technique exposée précédemment, on mesure l'activité cholinestérasique de 1 cc. de sérum.

Cependant, il peut arriver, pour une raison quelconque, qu'on ne puisse disposer de cette quantité là.

On peut évidemment effectuer le dosage avec un volume de sérum différent de 1 cc., mais alors, on n'a plus la même échelle de comparaison.

Faisant le dosage avec 0c,5 cc. de sérum, par exemple, peut-on ramener le chiffre trouvé à celui qui aurait été donné par 1 cc. de ce même plasma ?

Nous avons suivi les réactions d'hydrolyse, toujours dans des conditions identiques de température, de pH, etc., pour 1 cc. (S1) et 0,5 cc. (S0,5) d'un même sérum et pour un tube témoin (T) pendant 120 minutes (Tableau III). Nous avons, comme précédemment dressé la courbe d'hydrolyse en portant en abscisse le temps en minutes et en ordonnée les cc. de Na OH 0,01 M.

Considérons les vitesses d'hydrolyse (en cc. de Na Ch. 0,01 M) dans l'intervalle de 0 à 20 m. dues à 1 cc. puis 0,5 cc. de sérum (il faut déduire la valeur trouvée pour l'hydrolyse spontanée de la solution acétylcholinique sans sérum.

$$S1 = 5,7 - 0,4 = 5,3.$$
$$S0,5 = 3 - 0,4 = 2,6.$$

On voit ainsi que la vitesse d'hydrolyse moyenne pour les 20 premières minutes est deux fois plus grande pour une quantité double de sérum, donc d'enzyme.

L'accélération de la réaction est proportionnelle à la concentration du catalyseur tout comme en chimie minérale.

Il est bien évident que cette proportionnalité varie avec le temps de la réaction. Les solutions contenant de fortes concentrations de l'enzyme hydrolysant plus rapidement que les autres l'acétylcholine, les vitesses de réactions des premières vont diminuer beaucoup plus tôt par suite de la disparition du corps à transformer (loi d'action de masse).

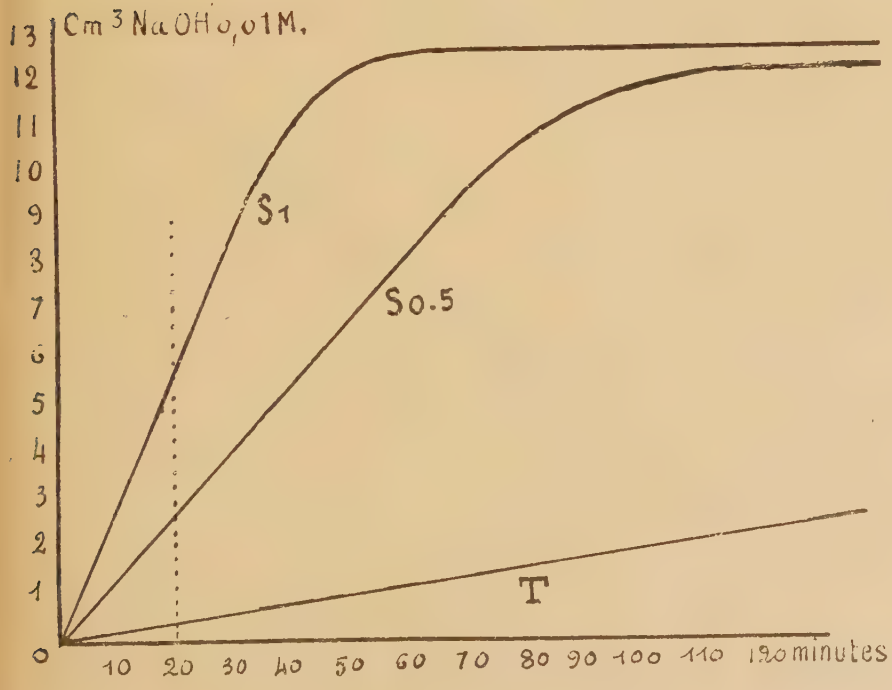
Mais dans l'intervalle de 0 à 20 minutes où toutes les réactions présentent leur maximum de vitesse, nous pouvons admettre que des doses doubles de sérum multiplient par deux la vitesse d'hydrolyse d'une même quantité d'acétylcholine.

Toutefois, le volume du sérum ne doit pas être trop important, car la vitesse de réaction risquerait de varier pendant les 20 minutes du dosage.

TABLEAU III

TEMPS	10'	20'	30'	40'	50'	60'
T	0,2	0,4	0,6	0.8	1	1,25
S1	3	5,7	8,8	11	12,3	12,5
S0.5	1,7	3	4,85	6,4	8	9,4

TEMPS	70'	80'	90'	100'	110'	120'
T	1,45	1,6	1,8	2	2,25	2,4
S1	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6
S0.5	10,2	11,2	11,75	11,9	12,1	12,1



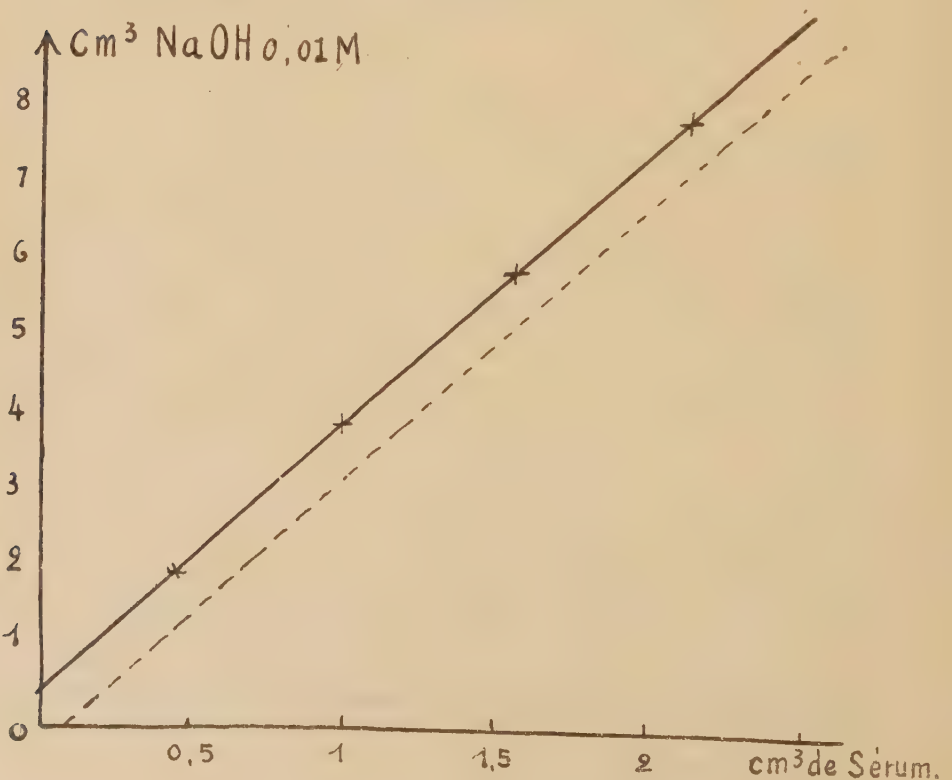
Courbe d'hydrolyse de 10 cc. de chlorure d'acétylcholine à 2 % par 1 cc. puis 0,5 cc. d'un sérum et sans sérum (T.).

Pour prouver cela, nous avons pratiqué, toujours dans les mêmes conditions, un dosage de l'activité cholinestérasique de 0,5 cc., 1 cc., 1,5 cc. et 2 cc. d'un même sérum.

Après affusions de soude de cinq en cinq minutes, nous avons obtenu au bout de vingt minutes, les chiffres suivants :

Cm3 de Sérum	Cm3 Na OH,0,01 M	Après correction
2 cc.	7,7	7,3
1,5	5.9	5,5
1	3,9	3,5
0,5	2,2	1,8
Témoin	0.4	

Si nous traçons les courbes avec en abcisse les cc. de sérum et en ordonnée les cc. de soude, avant et après correction, nous obtenons, aux erreurs d'expériences près, une droite, ce qui démontre la relation entre ces deux facteurs.



Donc, pour ramener le chiffre trouvé avec 0,5 cc. à celui qui aurait été donné par 1 cc. du même sérum, il faut :

1°) Corriger le chiffre obtenu avec Oc,5 cc. de sérum (c'est-à-dire lui enlever 0,4).

2°) Multiplier ce résultat par deux.

On pourrait ainsi bien opérer sur 0,9 cc., 0,8 cc., 0,7 cc., etc., de sérum. Il faudrait alors pour ramener à 1 cc., multiplier après avoir corrigé le chiffre obtenu, successivement par 10/9, 10/8, 10/7, etc...

Mais seul le dosage avec 0,5 cc. présente un intérêt pratique.

Les résultats donnés par la burette graduée au 1/20e, sont ici uniquement doublés ce qui donne des chiffres beaucoup plus simples qu'avec les autres quantités de sérum.

Les erreurs étant aussi multipliées par deux, il convient ici d'opérer le dosage avec le plus grand soin.

CHAPITRE II

Activation de la cholinestérase sérique par le gluconate de calcium

Les activateurs de la cholinestérase ont fait l'objet d'un certain nombre de recherches tant in vitro que in vivo. Les essais pratiqués sur des préparations enzymatiques plus ou moins inactivées par des moyens chimiques ou par la dyalyse prolongée ont montré l'importance de certaines substances, le calcium surtout, sans qu'il soit cependant possible d'obtenir des résultats tangibles sur des solutoins non inactivées de ferment.

In vivo, peu de recherches ont été faites.

L'acide ascorbique a été trouvé, selon FROMMEL, HESSCHBERG et PIQUET (25) indispensable au fonctionnement normal de la cholinestérase. Mais il ne manifeste son action que sur la cholinestérase plus ou moins inactivée in vivo chez le cobaye par certaines injections médicamenteuses.

Enfin, ces mêmes auteurs ont montré que l'hyposulfite de Na et le Chlorure de Mg avaient une action activatrice in vivo, chez le cobaye, tandis que le gluconate de calcium injecté par voie sous-cutanée chez cet animal ne produisait aucun effet, du moins sur la cholinestérase intacte. Sur la cholinestérase du sérum de cheval in vitro cette substance est activatrice à forte dose.

Avec M. le Professeur D. VINCENT, nous avons voulu rechercher le retentissement de l'injection calcique intraveineuse (sous forme de gluconate) sur la cholinestérase du sérum humain. Ce médicament étant employé couramment avec de bons résultats, dans le traitement de la tuberculose.

Nous avons pratiqué sur chaque malade une prise de sang avant l'injection, puis une autre de 3 à 9 minutes après la fin de cette dernière. La quantité injectée (en 2 minutes 1/2 environ pour éviter les phénomènes de choc) était, selon les cas, de 5 ou

10 cc. de solution à 10 % de galacto gluconate de calcium (calcium-Sandoz) soit mgr. de ca.

La titration de l'activité cholinestérasique du sérum était faite ensuite par la méthode alcalimétrique habituelle. Nous avons rapporté les résultats dans le tableau suivant :

NOMS	QUANTITÉ de médicament injectée en cc. de solut. à 10 °/.	CHOLINESTERASE SERIQUE				
		AVANT Ca	APRÈS INJECTION DE Ca			
			3 min.	4 min. ½	6 min.	8 min.
M. A.	5	5,1	4,9			
M. D.	10	1,5	1,5			
M. G.	10	4,5	1			
M. F.	5	2,6	2,4			
M. R.	5	4,6			5,1	
M. E.	5	4,5		—	—	4,9
M. G.	5	3,2	3,1	—	—	4,9
M. C.	5	4,9	—	5,5		
M. S.	10	3,6	—	—	4,1	
M L.	5	6,1	—	—	6,4	
M. H.	5	7	—	—	7,3	
M. G.	5	4,2	—	—	—	5,8
M. M.	5	4,9	—	—	—	5,9
M. de P.	5	5	—	—	—	6,1
M. M.	5	5,9	—	—	—	7,05

Immédiatement après l'injection calcique (3 min.), on observe soit aucune modification, soit une légère baisse du niveau d'activité cholinestérasique du sérum de l'ordre de 5 à 10 %, sauf dans un cas où elle fut beaucoup plus massive.

Mais si l'on fait la détermination sur du sang prélevé de 4 minutes à 8 minutes après l'injection, on note au contraire une activation ordinairement très nette de la cholinestérase. Cette augmentation d'activité, par rapport au niveau primitif est surtout marquée au bout de 8 minutes. Elle peut être de 10 à 30 % et même dans un cas a dépassé 50 % d'augmentation. Il est intéressant de remarquer que l'activation de la cholinestérase, in vivo, ainsi observée ne se fait pas immédiatement et parfois même

après une baisse qui est peut-être due à une sorte de choc, cliniquement inapparent.

Il semble que le calcium ne puisse agir aussitôt par sa simple présence en plus grande quantité lors de l'irruption massive du médicament dans le torrent circulaire, mais au contraire, ne produire ses effets d'activation qu'après un certain temps de contact, d'ailleurs réduit, au cours duquel une combinaison plus intime du cathion aurait pu se faire dans l'édifice formentaire complexe.

Il nous a paru intéressant de rechercher pendant combien de temps persistait cette élévation du taux de l'enzyme dans le sérum humain après l'irruption massive du médicament dans le torrent circulatoire.

Les malades acceptant les deux prises de sang consécutives indispensables pour comparer l'activité fermentaire avant et après l'injection, s'étant montré peu nombreux, nous avons pratiqué ces dernières déterminations sur nous-même.

Nous nous sommes fait injecter 5 cc. de gluconate de calcium à 10 % et fait faire des prises de sang avant l'administration du médicament et successivement 8, 14, 20, 30 et 60 minutes après la fin de l'injection.

Voici les résultats des dosages :

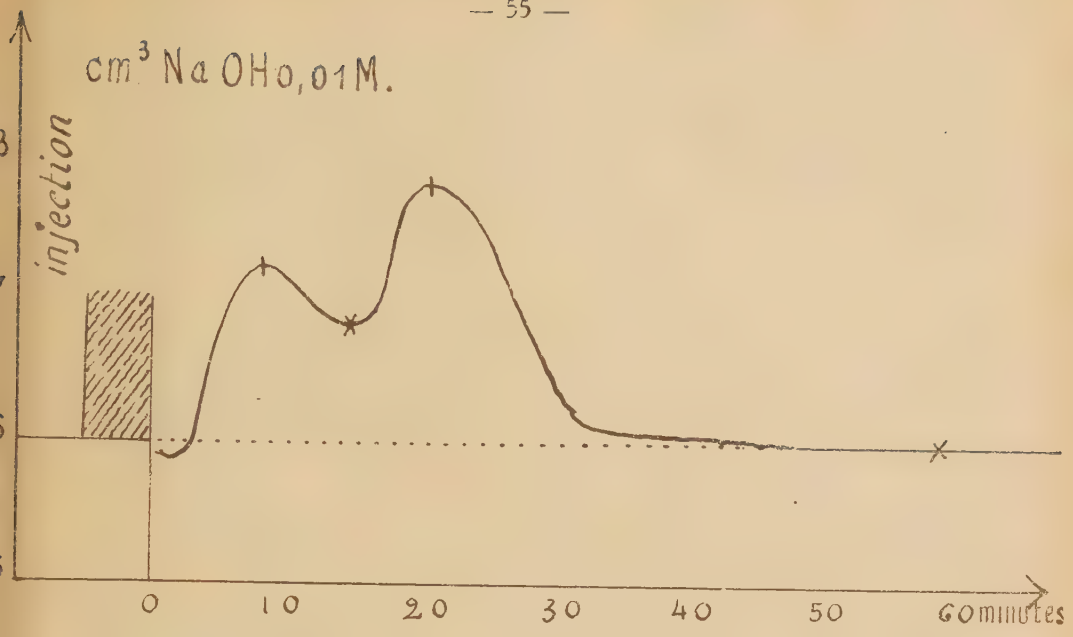
AVANT CALCIUM	APRES L'INJECTION DE Ca				
	8 min.	14 min.	20 min.	30 min.	60 min.
Cholinestérase :					
5,9	7,05	6,8	7.6	6	5.9

En portant, sur un graphique, en abscisse le temps en minutes et en ordonnée le nombre de cc. de Na OH 0,01 M, nous obtenons la courbe indiquée dans la page suivante .

Ainsi, la période d'activation de la cholistérase sous l'effet du gluconate de calcium ne paraît pas devoir excéder 25 minutes.

Ce temps n'est évidemment pas très long, mais la très nette activation de la cholinestérase du sérum observée est cependant une constatation à retenir à l'actif de la calcithérapie intraveineuse, dont on connaît les heureux effets sur les déficiences graves de l'organisme.

Cette activation par les sels de calcium peut-être réalisée *in vitro* ?



ETUDE IN VITRO

De nombreux essais pratiqués sur divers sérums avec du chlorure de calcium et du gluconate de calcium nous ont prouvé qu'on ne pouvait observer in vitro les mêmes phénomènes que in vivo.

Les résultats que nous rapportons ici ont été choisis parmi les plus typiques.

Pour ces essais, nous avons utilisé toujours la même méthode de dosage et, mis en présence de 1 cc. de sérum des quantités de Cl2 Ca, 6H 2 0 et de gluconate de calcium suffisantes pour avoir dans les 50 cc. de liquide nécessaire pour le titrage, des concentrations en ions Ca++, successivement de 1/100e, 1/1.000e et 1/10.000e, c'est-à-dire :

Concentration en ions Ca++ en gr.	1/1000	1/10.000	1/100.000
Cl2 Ca, 6 H2 0.	273 mgr.	27 mgr. 3	2,73 mgr
Sol. de gluconate de Ca à 10 %	7,87 cc.	0,78 cc.	0,078 cc.

Ces quantités de sels de calcium introduites dans les ballons témoins (sans sérum) n'ont provoqué aucune perturbation dans l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine qui lors des titrages nous a toujours donné 0,4 cc. Un dosage de sérum sans addition de Ca++ était aussi pratiquée pour chaque essai.

Voici quel était le contenu des ballons :

Sol. d'acétylcholine à 2 % ..... 10 cc.
Rouge de crésol. .. .. 10 gouttes.
Sel de calcium (quantités indiquées par le tableau).
Eau. .. .. g. s. p. 49 cc.
Sérum. .. .. 1 cc.

RESULTATS.

Cl 2 Ca, 6 H2 0.		2,73 mgr	2.73 mgr.	Sérum sans Ca++.
Concentration en ions Ca++.	1/1000	1/10.000	1/100.000	
Cholinestérase..	2,4	2,6	2,5	2,5

Sol. de Glucon. de Ca++ à 10 %.	7,87 cc.	0,78 cc.	0.078 cc.	Sérum sans Ca++.
Concent. en ions Ca++.	1/1000	1/10.000	1/100.000	
Cholinestérase.	3,8	3,8	3,7	3,8

Des ces essais, les sels de calcium n'étaient en contact avec le sérum que pendant les 10 minutes du titrage proprement dit.

Il nous a paru intéressant de rechercher si un contact plus prolongé entre le Ca++ et le sérum pouvait avoir une influence sur l'activité de la cholinestérase.

Nous avons donc laissé en contact dans un ballon placé au thermostat à 38°, 1 cc. de un même sérum avec les quantités suivantes de solution de gluconate de Ca à 10 %.

— 0,78 cc. pendant 5 minutes avant le dosage
— 0,78 cc. pendant 10 minutes avant le dosage
— 0,78 cc. pendant 15 minutes avant le dosage
— 0,87 cc. pendant 5 minutes avant le dosage
— 0,078 cc. pendant 5 minutes avant le dosage

Après cela, nous avons pratiqué le dosage en ajoutant acétylcholine, rouge de crésol et eau et en laissant les ballons 10 minu-

tes environ au thermostat, pour laisser s'établir l'équilibre de température, avant de commencer le titrage par affusions de soude.

La cholinestérase du sérum servant à l'essai était dosée en même temps.

RESULTATS.

Gluconate de Ca++ à 10 %	TEMPS DE CONTACT avec le sérum	CHOLINESTERASE
0,78 cc.	5 minutes	2,9
0,78 cc.	10 minutes	2,9
0,78 cc.	15 minutes	2,9
0,87 cc.	5 minutes	2,9
0,078 cc.	5 minutes	2,8
	Sérum (sans Ca++). ..	2,9

Ainsi, les sels de calcium semblent ne pouvoir activer la cholinestérase sérique *in vitro*, même lorsqu'il s'agit comme dans le sérum dont le résultat est rapporté ci-dessus, d'un échantillon à cholinestérase abaissée.

Il y a donc discordance entre les résultats obtenus *in vivo* chez l'homme et sur le sérum *in vitro*.

Sans doute faut-il une action propre des organes pour produire l'activation assez manifeste qui a été observée.

Notons aussi que *in vitro*, sur le sérum de cheval, FROMMEL, HERSCHLEY et PIQUET n'ont observé qu'un effet activateur assez léger par le galactogluconate de calcium à forte dose (augmentation de 32 % pour concentration à 10 % et augmentation de 10 % pour concentration à 1 %).

CHAPITRE III

La cholinestérase du sérum dans la tuberculose pulmonaire

Les perturbations de la cholinestérase sérique dans la tuberculose pulmonaire ont déjà été signalées par quelques auteurs, Valquist (70), Scoz et Cattanneo (67), Passonant, Bénézech et Dutartre (57), qui ont insisté sur la chute du taux de cet enzyme dans les formes graves de la maladie.

Dans cette étude, nous avons cherché à établir les rapports entre les taux de la cholinestérase dans le sang et l'état clinique des malades et ainsi à voir le pronostic que l'on peut tirer de la connaissance de cette activité fermentaire.

Nous avons fait nos prélèvements par ponction veineuse au pli du coude (6 cc. de sang environ) sur des malades de divers services hospitaliers et avons par la suite classé les 135 cas recueillis en trois catégories :

1° Les évolutifs, à l'exclusion des formes très graves (granulie, pneumonie caséeuse) ou cachectisantes où les signes cliniques suffisent à prévoir l'évolution.

2° Les stabilisés, c'est-à-dire les malades dont les lésions pulmonaires n'évoluent pas, dont le poids ne diminue pas mais augmente, etc., sous l'effet d'un pneumothorax ou non.

3° Les chroniques, fibreux.

Nous avons préféré cette classification, bien rigide il est vrai, puisque dans chaque groupe il y aura nécessairement de grandes variations entre les états des malades, à toutes autres, car elle est simple, et basée sur l'évolutibilité des lésions, donne une meilleure image de la maladie.

Nous adressons nos remerciements à MM. le Professeur MOREL, les Docteurs BAUDOT, BOUHNOURE, de Toulouse, LAGARDE, d'Agen, ainsi qu'à M. le Docteur LE BAYON et à ses assistants du sanatorium de MONBRAN, pour l'amabilité avec laquelle ils nous ont aidé dans nos recherches.

Elle a, en outre, l'avantage de nous indiquer le pronostic clinique.

Nous nous sommes attaché, pour comparer tous ces cas, à retenir pour chaque observation les mêmes renseignements essentiels, c'est-à-dire la durée apparente de la maladie, l'état général, la présence de B. K. dans les crachats, la vitesse de sédimentation horaire et un bref résumé de l'image radiologique.

Toutes ces données, ainsi que l'âge des malades, sont présentées uniquement dans un tableau pour les groupes des stabilités et des chroniques.

Pour le groupe des évolutifs, par contre, nous présentons une observation succincte pour chaque malade et un tableau récapitulatif pour l'ensemble des cas.

Nous indiquons bien entendu dans les observations et tableaux, les taux de cholinestérase que nous avons trouvés en effectuant les dosages des sérums suivant la technique déjà utilisée.

Enfin, pour pouvoir apprécier les variations pathologiques de la cholinestérase, indiquons que, chez des sujets sains, des chiffres s'échelonnant entre 4 et 6 représentent la valeur normale de l'activité du ferment mesurée par cette méthode.

EVOLUTIFS

OBSERVATION 1

M. D..., Sylvain, 39 ans.

Début apparent il y a 50 mois par épisode pulmonaire avec toux, expectoration, amaigrissement. Pas de repos.

Actuellement : Poids, 63 kilogs.
Vitesse de sédimentation horaire : 18 %.
Etat général : moyen.
Crachats : BK+
Cholinestérase : 1,5.

Radio : Poumon droit : infiltrat sous claviculaire avec peut-être image cavitaire.

Poumon gauche : infiltrat du sommet gauche, hile chargé.

OBSERVATION 2

M. Alfred, 35 ans.

Début apparent il y a 46 mois par l'hémoptysie : Amaigrissement 15 kgs. Radio (il y a 38 mois) :

— Poumon gauche: infiltrat avec images nodulaires para-hilaires.

— Poumon droit : léger infiltrat para-hilaire.

Pneumothorax gauche créé il y a 37 mois.

Actuellement : Epanchement liquidien purulent à gauche BK+.
Poids : 49 kgs ; taille, 1 m. 64.
Vitesse de sédimentation horaire : 28 %.
(V. S. H. : 42 % il y a 8 mois).

Etat général : Médiocre.

Crachats : BK+.

Cholinestérase : 2,8.

Radio : Poumon gauche : Pneumothorax avec épanchement liquidien.

Poumon droit : Empatement hilaire.

OBSERVATION 3

M. C..., Louis, 38 ans.

Début apparent il y a 46 mois. Amaigrissement 8 kgs.

Pneumothorax extra-pleural créé il y a 3 mois.

Radio : avant Pneumo, poumon gauche : Infiltrat dans la moitié supérieure avec cavernes.

Poumon droit : Taches micro-nodulaires au sommet.

Actuellement : Poids : 75 kgs. Taille, 1 m. 81.
Vitesse de sédimentation horaire : 29 %.
Etat général : bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 3,1.

OBSERVATION 4

M. A..., Aimé, 20 ans.

Début apparent il y a 25 mois. Amaigrissement 12 kgs (Allem.)

Analyse des crachats : BK+ il y a 16 mois.

Actuellement : Poids : 62 kgs ; taille : 1,68.
Vitesse de sédimentation horaire : 3 %.
Etat général : Bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,6.
Faiblement évolutif.

Radio : Poumon droit : Foyer nodulaire dans la moitié supérieure et caverne sous-hilaire.

Poumon gauche : Tramite dans la moitié supérieure.

OBSERVATION 5

M. D..., M..., Jean, 41 ans.

Début apparent il y a 24 mois par toux, crachats.

Analyse des crachats : BK+ il y a 21 mois.

Radio (avant pneumothorax) : Poumon droit : Infiltrat du lobe supérieur.

Poumon gauche : Infiltrat du sommet avec image annulaire sous-claviculaire.

Pneumothorax gauche créé il y a 12 mois.

Actuellement : Poids, 68 kgs ; taille, 1 m. 72.
Vitesse de sédimentation horaire : 31 %.
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 2,8.

Radio : Poumon droit : Fibrose.
Poumon gauche : Poche pleurale enkystée avec niveau liquide.

OBSERVATION 6

M. N..., José, 34 ans.
Début apparent il y a 22 mois.
Analyse des crachats : BK+ il y a 22 mois.
Pneumothorax droit créé il y a 21 mois.

Actuellement : Poids, 58 kgs ; taille, 1 m. 63.
Vitesse de sédimentation horaire : 18 %.
Etat général : Assez bon.
Crachat : BK+.

Peu évolutif.

Radio : Poumon droit : Pneumothorax incomplet avec brides et cavernes. Epanchement liquidien.
Poumon gauche : Tramite.

OBSERVATION 7

M. G..., Gabriel, 25 ans.
Début apparent il y a 19 mois. Découverte au cours de démobilisation : Infiltrat du sommet gauche.
Amaigrissement 6 kgs, anorexie.
Pneumothorax créé il y a 18 mois.

Actuellement : Poids, 69 kgs ; taille, 1 m. 75.
Vitesse de sédimentation horaire : 32 %.
Etat général : Moyen.
Crachat : BK+.
Cholinestérase : 3,2.

Radio : Poumon droit : léger empatement hilaire.
Poumon gauche : Pneumothorax complet avec épanchement liquidien.

OBSERVATION 8

M. D..., Antonio, 33 ans.

Début apparent il y a 51 mois (en Allemagne) par hémoptysie.

Gros amaigrissement, asthénie.

Actuellement : Vitesse de sédimentation horaire : 45 %.
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 2.5.

Radio : Infiltrat généralisé des deux poumons.

OBSERVATION 9

M. C..., Pierre, 35 ans.

Début apparent il y a 42 mois. Amaigrissement 8 kgs.

Radio (avant pneumothorax) : Infiltrat dans la moitié supérieure du poumon gauche avec caverne sous-claviculaire.

Pneumothorax gauche interrompu, repris il y a deux mois et demi.

Actuellement : Poids, 56 kgs ; taille, 1 m. 65.
Etat général : Bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,4.
Faiblement évolutif.

Radio : Pneumothorax gauche.

OBSERVATION 10

M. B..., Maurice, 22 ans.

Début apparent il y a 24 mois. Amaigrissement 10 kgs.

Analyse des crachats : BK+.

Pneumothorax gauche créé il y a 19 mois.

Actuellement : Poids, 62 kgs ; taille, 1 m. 68.
Vitesse de sédimentation horaire : 50 %.
Crachats : BK++.
Etat général : Assez bon.
Cholinestérase : 4,7.

Radio : Poumon gauche : Pneumothorax avec image cavitaire para-hilaire.

Poumon droit : Infiltrat avec cavernule para-scissurale.

Pneumothorax droit créé il y a 2 mois.

OBSERVATIONS 11

M. M..., Jean, 29 ans.
Début apparent il y a 15 mois : Infiltrat sous-claviculaire.
Pneumothorax gauche créé il y a 14 mois.
Actuellement : Poids, 70 kgs, 69 kgs il y a 12 mois.
Vitesse de sédimentation horaire : 34 %.
V. S. H. : 22 % il y a 12 mois.
V. S. H. : 48 % il y a 8 mois.
V. S. H. : 44 % il y a 3 mois.
Etat général : Moyen.
BK+ dans liquide purulent épanché.
Cholinestérase : 1,9.
Radio : Pneumothorax gauche avec grosse cavité du secteur supérieur non collabé et bride apicale.
Adhérence diaphragmatique et petit épanchement liquidien.

OBSERVATION 12

M. D..., Jean, 47 ans.
Début apparent : Jeune par pleurésie : Rechute à 30 ans.
Nouvelle rechute il y a 18 mois.
Amaigrissement 20 kgs ; crachats, BK+.
Présente un tabès stabilisé.
Réformé 100 % il y a 8 mois pour tuberculose.
Actuellement : Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 2,7.
Radio : Infiltrat généralisé des deux poumons avec image nodulaire dans la moitié supérieure droite.

OBSERVATION 13

M. C..., Raymond, 24 ans.
Début apparent il y a 14 mois par fatigue.
Analyse de crachats : BK+ il y a 11 mois.
Pneumothorax droit créé il y a 11 mois.
Actuellement : Poids, 54 kgs ; taille, 1 m. 75.
Vitesse de sédimentation horaire : 15 %.
Etat général : BK+.
Cholinestérase : 4,3.

Radio : Poumon gauche : Aspect fibro nodulaire du lobe sup.
Poumon droit : Pneumothorax avec petite cavernule sous-claviculaire.

OBSERVATION 14

M. L. B..., Maurice, 30 ans.
Début apparent il y a 14 mois par fatigue, toux.
Analyse des crachats : BK+ il y a 13 mois.
Essais infructueux de pneumothorax.
Actuellement : Poids, 65 kgs ; taille, 1 m. 78.
Vitesse de sédimentation horaire : 4,1 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,5.
Radio : Poumon droit : Infiltrat dans la moitié supérieure avec caverne rétro claviculaire.
Poumon gauche : Infiltrat micro nodulaire et caverne sous-claviculaire.

OBSERVATION 15

M. F..., Louis, 37 ans.
Début apparent il y a 13 mois par abcès du poumon.
Amaigrissement 6 kgs. Analyse des crachats : BK+ il y a dix mois.
Pneumothorax créé il y a 6 mois.
Radio (avant Pneumothorax) : Image ovalaire hilaire droite ; infiltrat dans la moitié supérieure gauche avec caverne.
Actuellement : Poids, 61 kgs ; taille, 1 m. 77.
Vitesse de sédimentation horaire : 6 %.
Crachat : BK+.
Etat général passable.
Cholinestérase : 4,5.
Radio : Poumon gauche : Pneumothorax.
Poumon droit : Image ovalaire hilaire.

OBSERVATION 16

M. P..., Gabriel, 24 ans.
Début apparent il y a 6 ans par pleurite.

Rechute il y a 12 mois par abcès froid costal.
Amaigrissement : 10 kgs.
Actuellement : Poids, 60 kgs ; taille, 1 m. 70.
Vitesse de sédimentation horaire : 35 %.
V. S. H. : 55 % il y a 8 mois.
V. S. H. : 45 % il y a 3 mois.
Etat général passable.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,9.
Radio : poumon droit : Opacité uniforme du champ pulmonaire avec déviation du médiastin à gauche.
Poumon gauche : Semis de petits éléments nodulaires fibro-crétacés.

OBSERVATION 17

M. A..., Benoît, 28 ans.
Début il y a 11 mois. Amaigrissement 7 kgs.
Analyse des crachats : BK+ il y a 10 mois.
Pneumothorax gauche créé il y a 4 mois et demi.
Radio (avant pneumothorax) : Image cavitaire sous-claviculaire droite.
A gauche, image multicavitaire dans le lobe supérieur.
Actuellement : Poids, 61 kgs ; taille, 1 m. 75.
Vitesse de sédimentation horaire : 15 %.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,4.
Radio : Poumon gauche : Pneumothorax.
Poumon droit : Image cavitaire sous-claviculaire.

OBSERVATION 18

M. C..., Norbert, 32 ans.
Début apparent il y a 11 mois. Amaigrissement 4 kgs.
Analyse des crachats : BK+ il y a 11 mois.
Pneumothorax gauche créé il y a 11 mois.
Actuellement : Poids 45 kgs, taille 1 m. 59.
Vitesse de sédimentation horaire : 7,5 %.
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,7.
Radio : Pneumothorax gauche. Tramite apicale gauche.

OBSERVATION 19

M. A..., Armand, 24 ans.
Début apparent il y a 11 mois. Pas d'amaigrissement.
Analyse des crachats : BK+ il y a 6 mois.
Pneumothorax gauche créé il y a 4 mois. Section de brides il y a 3 mois.
Actuellement : Poids, 65 kgs ; taille, 1 m. 65.
Vitesse de sédimentation horaire : 3 %.
Etat général : Bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,3.
Radio : Poumon gauche : Pneumothorax avec léger épanchement liquidien.
Poumon droit : Scissurite.

OBSERVATION 20

M. D..., Jean, 17 ans.
Début apparent il y a 10 mois par hoptysie.
Pneumothorax spontané droit il y a 3 mois, pas insuflé depuis.
Repris du pneumothorax spontané il y a 15 jours.
Actuellement : Poids, 45 kgs 5 ; taille, 1 m. 69.
Vitesse de sédimentation horaire : 13 %.
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,3.
Radio : Poumon droit : Pneumothorax résiduel peu visible ; essaimage micro nodulaire sur toute la plage pulmonaire.
Poumon gauche : Accentuation de la trame.

OBSERVATION 21

M. V.., Joseph, 23 ans.
Début apparent il y a 10 mois en Allemagne.
Pneumothorax gauche créé il y a 4 mois.
Actuellement : Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Moyen.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 3,2.

Radio : Poumon droit : Infiltrat généralisé du parenchyme pulmonaire, simple densification des travées.

Poumon gauche : Pneumothorax avec infiltration du moignon rétracté.

OBSERVATION 22

M. G..., Roger, 23 ans.

Début apparent il y a 9 mois.

Amaigrissement, grande asthénie.

Radio il y a 3 mois : Tuberculose bilatérale excavée surtout à droite ; hile chargé.

Pneumothorax bilatéral créé il y a 3 mois.

Anémie avec polynucléose : G. R. : 3×10. — G. R. : 13.000.

Actuellement : Poids, 53 kgs 2 ; taille, 1 m. 70.

Vitesse de sédimentation horaire : 59 %.

V. S. H. : 57 % il y a 3 mois.

Etat général : Médiocre.

Crachats : BK+.

Cholinestérase : 3,3.

Radio : Pneumothorax bilatéral.

OBSERVATION 23

M. C..., Mathieu, 44 ans.

Début apparent il y a 9 mois en Allemagne.

Il y a 6 mois. Radio : Tuberculose excavée du sommet gauche avec grosse caverne.

— Création d'un pneumothorax gauche.

— Poids, 67 kgs, pas d'asthénie.

Actuellement : Poids, 66 kgs ; taille, 1 m. 72.

Vitesse de sédimentation horaire : 48 %.

(45 % il y a 6 mois, 55 % il y a 3 mois).

Etat général : Moyen.

Crachats : BK+.

Cholinestérase : 4,9.

Radio : Pneumothorax gauche.

OBSERVATION 24

M. B..., Yves, 28 ans.

Début apparent il y a 9 mois en Allemagne.

Amaigrissement 13 kgs.
Analyse des crachats : BK+ il y a 5 mois.
Pneumothorax gauche créé il y a 4 mois.
Actuellement : Poids, 61 kgs ; taille, 1 m. 62.
Vitesse de sédimentation horaire, 3 %.
Etat général : Bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,8.
Radio : Poumon gauche : Pneumothorax total.
Poumon droit : Opacité du sommet et image cavitaire sous-claviculaire.

OBSERVATION 25

M. T..., J., Paul, 22 ans.
Début apparent il y a 7 mois par asthémie, toux, dyspnée.
Il y a 6 mois. Radio : Infiltrat massif du type broncho-pneumonique à topographie lobaire supérieure droite, en voie de désintégration.
— Création d'un pneumothorax droit :
— Par tubage : BK+. Poids : 60 kgs. 500.
Actuellement : Poids, 62 kgs 5 ; taille, 1 m. 77.
Vitesse de sédimentation horaire : 31 %.
(53 % il y a 6 mois, 37 % il y a 3 mois).
Etat général : Moyen.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 1,4.
Radio : Poumon droit : Pneumothorax avec cavites pas complètement collabées dans le moignon supérieur.
Poumon gauche : Léger infiltrat dans le 1/3 supérieur.

OBSERVATION 26

M. R..., Louis, 48 ans.
Début apparent il y a 7 mois par amaigrissement.
Actuellement : Poids, 58 kgs ; taille, 1 m. 71.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,6.
Radio : Poumon droit : Infiltrat avec cavernes para hilaires.
Poumon gauche : légère tramite para hilaire.

OBSERVATION 27

M. D..., Robert, 24 ans.
Début apparent il y a 7 mois par congestion pulmonaire.
Amaigrissement 5 kgs.
Essai infructueux de pneumothorax gauche il y a 3 mois.
Actuellement : Poids, 54 kgs ; taille, 1 m. 65.
Vitesse de sédimentation horaire : 22 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 6,2.
Radio : Poumon droit : Infiltrat au sommet.
Poumon gauche : Infiltrat dans la moitié supérieure avec caverne sous-claviculaire.

OBSERVATION 28

M. M..., Henri, 50 ans.
Début apparent il y a 7 mois.
Analyse des crachats : BK+ il y a 6 mois.
Actuellement : Poids, 67 kgs ; taille, 1 m. 72.
Vitesse de sédimentation horaire : 25 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,4.
Radio : Poumon droit : Dans la moitié supérieure, pachypleurite avec 2 cavernes sous-claviculaires.
Poumon gauche : Accentuation de la trame.

OBSERVATION 29

M. C..., Michel, 23 ans.
Début apparent il y a 6 mois par amaigrissement (11 kgs).
Actuellement : Poids, 58 kgs ; taille, 1 m. 70.
Vitesse de sédimentation horaire : 4 %.
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+ 0.
Cholinestérase : 6.
Radio : Poumon droit : Infiltrat dans la moitié supérieure.
Poumon gauche : Tramite sous-claviculaire.

OBSERVATION 30

M. C..., François, 35 ans.
Début apparent il y a 6 mois.
Analyse des crachats : BK+, poids 70 kgs.
Radio : Tuberculose fibro caséeuse excavée du sommet droit.
Pneumothorax droit créé il y a 5 mois.
Actuellement : Poids, 75 kgs ; taille, 1 m. 72.
Vitesse de sédimentation horaire : 7 % (20 % il y a 5 mois).
Etat général : Bon.
Crachats : BK+,
Cholinestérase : 4,6.
Radio : Pneumothorax gauche.

OBSERVATION 31

M. B..., Joseph, 51 ans.
Début apparent il y a 5 mois.
Epanchement pleural droit séro fibrineux se constituant une fois par mois. Liquide pleural sans germes ou BK.
Petit amaigrissement.
Actuellement : Poids, 58 kgs ; taille, 1 m. 69.
Etat général : Moyen.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 6,7.
Radio : Epanchement pleural droit avec poumon en partie collabé.

OBSERVATION 32

M. C..., G., 28 ans.
Début apparent il y a 4 mois par asthémie.
Actuellement : Poids, 59 kgs ; taille, 1 m. 70.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Moyen.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4,2.
Radio : Poumon droit : Gros infiltrat du lobe moyen.
Poumon gauche : Léger infiltrat para-hilaire.

OBSERVATION 33

M. P..., François, 30 ans.
Début apparent il y a 4 mois.
Amaigrissement 4 kgs, pas d'asthénie.
Actuellement : Poids, 62 kgs ; taille, 1 m. 75.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5.
Radio : Poumon droit : Infiltrat du sommet avec peut-être image cavitaire sous-claviculaire.
Poumon gauche : Accentuation de la trame broncho-vasculaire.

OBSERVATION 34

M. C..., Camille, 46 ans.
Début apparent il y a 5 mois par pleurite du sommet droit.
Pneumothorax tenté sans succès il y a 3 mois.
Ethylique ; pas d'amaigrissement.
Actuellement : Poids, 63 kgs ; taille, 1 m. 62.
Vitesse de sédimentation horaire : 12,5 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 3,3.
Radio : Poumon droit : Trame épaissie au sommet et image cavitaire sous-claviculaire.

OBSERVATION 35

M. T..., Henri, 35 ans.
Début apparent il y a 4 mois par hémoptysie.
Amaigrissement 7 kgs.
Il y a 3 mois : Crachats : BK+ ; Création d'un pneumothorax gauche.
Actuellement : Poids, 52 kgs ; taille, 1 m. 62.
Vitesse de sédimentation horaire : 36,5 %.
Etat général : Moyen.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 4.

Radio : Poumon gauche : Pneumothorax avec épanchement iquidien.

Poumon droit : Foyer sous-claviculaire avec caverne.

OBSERVATION 36

M. G..., Clément, 31 ans.

Début apparent il y a 3 mois.

Très faible. Analyse des crachats : BK+.

Radio : Poumon gauche : Opacité de la moitié supérieure avec plusieurs cavernes.

Poumon droit : Aspect fibro nodulaire.

Pneumothorax gauche créé il y a 2 mois.

Actuellement : Poids, 57 kgs ; taille, 1 m. 71.

Vitesse de sédimentation horaire : 26 %.

Etat général : Médiocre.

Crachats : BK+.

Cholinestérase : 5,3.

Radio : Poumon gauche : Pneumothorax complet.

Poumon droit : Aspect fibro nodulaire.

OBSERVATION 37

M. T..., Lucien, 20 ans.

Début apparent il y a 4 mois par asthénie.

Il y a 2 mois : Crachats : BK+.

Création d'un pneumothorax droit.

Actuellement : Poids, 57 kgs ; taille, 1 m. 67.

Vitesse de sédimentation horaire : 28 %.

Etat général : Médiocre.

Crachats : BK+.

Cholinestérase : 4,8.

Radio : Poumon droit : Pneumothorax avec persistance de deux cavernules dans le lobe supérieur collabé.

Poumon gauche : Aspect fibro nodulaire de la région apicale.

OBSERVATION 38

M. A..., Conrad, 33 ans.

Début apparent il y a 3 mois.

Amaigrissement, 3 kgs.
Il y a deux mois, radio : Voile léger du sommet droit.

Actuellement : Poids, 69 kgs ; taille, 1 m. 72.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 5,1.

Radio : Poumon droit : Opacité uniforme du lobe supérieur avec possibilité d'excavation au début à ce niveau.
Poumon gauche : Flou très léger au sommet.

OBSERVATION 39

M. H..., Pierre, 34 ans.
Début apparent il y a 6 mois,
Amaigrissement, 8 kgs.
Antécédents spécifiques (traité).

Actuellement : Poids, 61 kgs ; taille, 1 m. 74.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Passable.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 0,9.

Radio : Poumon gauche : Infiltrat généralisé de la moitié supérieure avec image anulaire sous-claviculaire.
Poumon droit : Gros infiltrat sous-claviculaire.

OBSERVATION 40

M. S..., Raymond, 24 ans.
Début apparent il y a 3 mois.
Pas d'amaigrissement notable, pas d'asthénie.

Actuellement : Poids, 74 kgs ; taille, 1 m. 80.
Vitesse de sédimentation horaire : 13 %.
Etat général : Assez bon.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 3,6.

Radio : Poumon droit : Pleurésie légère avec signes d'alvéolite au sommet.
Poumon gauche : Léger infiltrat apical.

OBSERVATION 41

M. B..., A., 42 ans.
Début apparent il y a 3 mois par asthénie, toux, crachats.
Antécédents spécifiques (traité), B. W.
Syndrome gastrique depuis 3 ans.
Actuellement : Poids, 58 kgs ; taille, 1 m. 71.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 3,1.
Radio : Poumon gauche : Lobite supérieure.

OBSERVATION 42

M. B..., Bastide, 29.
Début apparent il y a 2 mois et demi par congestion pulmonaire.
Petit amaigrissement, asthénie.
Actuellement : Poids, 59 kgs ; taille, 1 m. 68.
Vitesse de sédimentation horaire : 15 %.
Etat général : Assez satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 1,8.
Radio : Poumon droit : Réaction pleurale formant un voile assez dense limité inférieurement par une ligne oblique. Image anulaire dans cette masse densifiée. Pneumothorax partiel à la partie inférieure du gril costal. Forte déviation à droite du cardio-médiastin et de la trachée.

OBSERVATION 43

M. C..., Louis, 26 ans.
Début apparent il y a 1 mois par toux, asthénie.
Radio : Poumon gauche : Infiltrat nodulaire discret, hilaire et para-hilaire.
Poumon droit : Accentuation de la trame.
Pneumothorax gauche créé il y a 18 jours.
Actuellement : Poids, 70 kgs ; taille, 1 m. 73.
Vitesse de sédimentation horaire : 13 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.

Cholinestérase : 6.

Radio : Poumon gauche : Pneumothorax complet.

OBSERVATION 44

M. L..., Guy, 20 ans.

Début apparent il y a 1 mois.

Léger amaigrissement.

Actuellement : Poids, 62 kgs ; taille, 1 m. 74.
Vitesse de sédimentation horaire ?
Etat général : Moyen.
Liquide pleural : BK+.
Cholinestérase : 5,1.

Radio : Poumon droit : Grosse opacité due à un épanchement pleural.

Poumon gauche : Accentuation de la trame.

OBSERVATION 45

M. L..., Raymond, 23 ans.

Début apparent il y a 1 mois par hémoptysie.

Pas d'amaigrissement.

Actuellement : Poids, 65 kgs ; taille, 1 m. 72.
Vitesse de sédimentation horaire : 25 %.
Etat général : Satisfaisant.
Crachats : BK+.
Cholinestérase : 6,1.

Radio : Poumon droit : gros infiltrat sous-claviculaire.

OBSERVATION 46

M. F..., François, 49 ans.

Antécédents tuberculeux lointains (20 ans), mais examens négatifs depuis.

Rechute il y a 1 mois par pleurésie droite.

Actuellement : Poids, 57 kilos ; taille, 1 m. 68.
Vitesse de sédimentation horaire : 12 %.
Etat général : Médiocre.
Crachats : BK 0.
Cholinestérase : 2,6.

Radio : Poumon droit : Pleurésie moyenne et fibrose.

Poumon gauche : Fibrose.

I. - EVOLUTIFS (46)

NOMS	AGE (ANS)	DEBUT APPARENT	CHOLI-NESTER.	B. K.	V. S. H.	ETAT GÉNÉRAL	OBSERVATIONS
M. D.	39	50 m.	1,5	+	18 %	Moyen	Tuberculose pas soignée pendant 3 ans.
M. M.	35	46 m.	2,8	+	28 %	Médiocre	PNA g. peu efficace (créé il y a 37 mois).
M. C.	38	46 m.	3,1	+	29 %	Bon	Extra-pleural créé il y a 4 mois. En voie de stabilisation.
M. A.	20	25 m.	5,6	+	3 %	Bon	Faiblement évolutif.
M. D. M.	41	24 m.	2,8	+	31 %	Assez bon	Poche pleurale enkystée.
M. N.	34	22 m.	4,4	+	18 %	Assez bon	Peu évolutif.
M. G.	25	19 m.	3,2	+	32 %	Moyen	PNA peu efficace (créé il y a 18 mois).
M. D.	33	51 m.	2,5	+	45 %	Médiocre	Evolutif.
M. C.	35	42 m.	5,4	+	3 %	Bon	Faiblement évolutif.
M. B.	22	24 m.	4,7	+	50 %	Assez bon	Evolutif.
M. D.	47	18 m.	2,7	+	?	Médiocre	Antécédents tuberculeux. Rechute il y a 18 mois. Tabès stabilisé.

M. M.	29	15 m.	1,9	+	34 %	Moyen	PNA g. Epanchement liquidien (BK+).
M. C.	24	14 m.	4,3	+	15 %	Bon	PNA g. fibronodulaire à droite (lobe sup.).
M. L. B..	30	14 m.	3,5	+	41 %	Satisfaisant.	Essais infructueux de PNA.
M. F.	37	13 m.	4,5	+	6 %	Passable	Peu évolutif. PNA créé il y a 5 mois.
M. P.	24	12 m.	4.9	+	35 %	Passable	Antéc. tuberc. Sequelle de pleurésie + poumon droit.
M. A.	28	11 m.	5.4	+	15 %	Assez bon	PNA g. créé il y a 4 mois 1/2. Poumon droit atteint.
M. C.	32	11 m.	4.7	+	7,5 %	Assez bon	PNA g. tramite apicale.
M. A.	24	11 m.	5,3	+	3 %		PNA g. créé il y a 4 mois. Léger épanchem.
M. D.	17	10 m.	4.3	+	13 %	Médiocre	Faible. évolutif. PNA spontané il y a 3 mois.
M. V.	23	10 m.	3.2	+	?	Moyen	PNA g. il y a 6 mois.
M. G.	23	9 m.	3.3	+	59 %	Médiocre	Evol. Anémie. polynucléose.
M. C.	44	9 m.	4.9	+	48 %	Moyen	PNA g.
M. B.	28	9 m.	5.8	+	3 %	Bon	PNA g. il y a 4 mois. Sommet droit atteint.
M. T.	27	7 m.	1,4	+	31 %	Moyen station.	PNA il y a 6 mois. Léger infiltrat g.

EVOLUTIFS (Suite)

NOMS	AGE (ANS)	DEBUT APPARENT	CHOLI-NESTER.	B. K.	V. S. H.	ETAT GÉNÉRAL	OBSERVATIONS
M. R.	48	7 m.	4,6	+	?	Médiocre	Rapat. d'Allemagne.
M. D.	24	7 m.	6,2	+	22 %	Satisfaisant	Essais infruct. de PNA g. En voie de stabilisation.
M. M.	50	7 m.	4,4	+	25 %	Satisfaisant	Faiblement évolutif.
M. C.	23	6 m.	6	0	4 %	Assez bon	En voie de stabilisation.
M. C.	35	6 m.	4,6	+	7 %	Bon	Faiblement évolutif.
M. B.	51	5 m.	6,7	0	19.5 %	Moyen	Pleurésie séro-fibrineuse.
M. C.	28	4 m.	4,2	+	?	Moyen	
M. P.	30	4 m.	5	+	?	Assez bon	
M. C.	56	5 m.	5,3	+	12,5 %	Satisfaisant	Ethylique. PNA infructueux il y a 3 mois.
M. T.	35	4 m.	4	+	36.5 %	Moyen	PNA g. avec épanchement. A droite foyer sous-clavicul.
M. G.	31	3 m.	5,3	+	26 %	Médiocre	PNA g. créé il y a 2 mois.
M. T.	20	4 m.	4.8	+	28 %	Médiocre	PNA d. créé il y a 2 mois. Infiltrat apical g.

M. A.	33	3 m.	5.1	+	?	Assez bon	Infiltrat apic. droit.
M. H.	34	6 m.	0.9	+	?	Passable	Antécédents tubercul.
M. S.	24	3 m.	3.6	+	13 %	Assez bon	Pleurésie + alvéolite.
M. B.	42	3 m.	3.1	+	?	Médiocre	Tub. traitée. Syndrome gastrique. Lobite sup. dr.
M. D.	29	2 m. 1/2	1.8	+	15 %	Assez satisf.	Pleurésie + atteinte du poumon dr.
M. C.	26	1 m.	6	+	13 %	Satisfaisant	Faiblement évolutif.
M. L.	20	1 m.	5.1	+	?	Moyen	Pleurésie.
M. L.	23	1 m.	6.1	+	25 %	Satisfaisant	
M. F.	49	1 m.	2.6	0	12 %	Médiocre	Antécédents. Rechute par pleurésie.

Ainsi, sur les 46 cas observés, qui ne comprennent pas, il est vrai, des tuberculoses évolutives très graves ou cachectisantes, on ne trouve la cholinestérase abaissée que chez 17 malades, soit un pourcentage de 36,9 %.

On ne peut donc pas conclure que l'activité cholinestérasique du sérum est constamment abaissée dans la tuberculose pulmonaire évolutive !

On ne constate aucun rapport entre l'âge des malades, la vitesse de sédimentation horaire et le taux de l'enzyme dans le sang.

Par contre, il est intéressant de remarquer que chez les sujets dont l'affection est relativement récente, on n'observe pas de modifications de la cholinestérase sérique sauf dans les cas où l'état général est atteint : atteinte simultanée du poumon et de la plèvre, hépatite syphilitique ou alcoolique, syndrome gastrique, etc.

Ainsi, la cholinestérase apparaît bien comme un test de l'état général (D. Vincent) dont la baisse dans la tuberculose pulmonaire peut être provoquée soit par une affection intercurrente, soit par une imprégnation bacillaire prolongée.

II. - STABILISÉS (61)

NOMS	AGE (ANS)	DEBUT APPARENT	CHOLI-NESTER.	B. K.	V. S. H.	ETAT GÉNÉRAL	OBSERVATIONS
M. C.	26	62 m.	6	0	9 %	Bon	Rechute il y a un an.
M. T.	43	68 m.	5,3	+	3 %	Assez bon	Thoraco il y a 5 mois.
M. A.	25	54 m.	4	+	20 %	Assez bon	Lobite sup. excavée. Ess. infruct. de PNA.
M. P.	40	52 m.	2	0	6 %	Médiocre	Fibronodulaire.
M. C.	24	50 m.	7,2	0	9 %	Bon	P. N. A. double.
M. L.	25	48 m.	4,2	0	1 %	Bon	P. N. A. droit.
M. R.	31	42 m.	4,9	0	20 %	Bon	P. N. A. droit.
M. O.	30	36 m.	1,1	0	?	Assez bon	P. N. A. gauche. Colonne vertébrale.
M. T.	47	30 m.	4,5	0	2 %	Bon	Hydropneumo. enkysté à g.
M. B.	23	28 m.	5,9	0	14 %	Médiocre	Fibronodulaire.
M. P.	26	28 m.	5	0	11 %	Assez bon	PNA g. avec épanchem. Reliquat de PNA droit.
M. L.	42	26 m.	4,1	+	19 %	Assez bon	P. N. A. gauche.

M. G.	42	26 m.	4,5	0.	?	Assez bon	P. N. A. droit, adhérence.
M. B.	19	25 m.	4,7	0	6 %	Bon	P. N. A. droit.
M. L.	25	24 m.	6	0	2 %	Bon	P. N. A. dr. avec épanchement. PNA g. partiel.
M. M.	24	24 m.	5,1	0	1 %	Satisfaisant	P. N. A. dr. avec épanchement.
M. S.	24	20 m.	3,6	0	?	Bon	P. N. A. gauche.
M. D.	21	20 m.	5,3	0	3 %	Bon	P. N. A. gauche.
M. G.	21	19 m.	1,4	0	7 %	Bon	P. N. A. droit. *Insuf. hépatique.*
M. N.	32	19 m.	5,5	+	1 %	Amélioré	P. N. A. droit.
M. G.	19	17 m.	4,9	0	2 %	Bon	Infiltrat sous-clavicul. droit. Séquelles de pleurite g.
M. B.	21	17 m.	5,7	0	7,5 %	Bon	P. N. A. gauche.
M. C.	43	17 m.	7	0	8 %	Bon	*Thoraco* droite il y a 12 mois.
M. G.	25	16 m.	6,9	0	8 %	Assez bon	P. N. A. double.
M C.	49	16 m.	3,6	0	19 %	Satisfaisant	Fibronodulaire.
M. L.	22	16 m.	2,5	0	?	Stabilisé	P. N. A. gauche. *Epanchement droit.*
M. D.	27	16 m.	6,2	0	3 %	Assez bon	P. N. A. double.
M. L.	26	15 m.	4,7	0	2 %	Bon	P. N. A. droit. Phrénicectomie.
M. B.	27	15 m.	6,1	+	?	Bon	P. N. A. droit partiel.

STABILISÉS (suite)

NOMS	AGE (ANS)	DEBUT APPARENT	CHOLI-NESTER.	B. K.	V. S. H.	ETAT GÉNÉRAL	OBSERVATIONS
M. P.	26	13 m.	4,6	0	4 %	Bon	P. N. A. droit.
M. R.	46	13 m.	5,6	0	1 %	Bon	P. N. A. non collabé au sommet.
M. L.	24	13 m.	6,3	0	9 %	Satisfaisant	P. N. A. g.
M. B.	19	12 m.	5,1	0	2 %	Bon	P. N. A. gauche.
M. L.	24	12 m.	5,1	0	1 %	Très bon	Essais infructueux de reprise de P. N. A.
M. G.	40	12 m.	6,7	0	4 %	Assez bon	*Thoraco* dr.
M. L.	18	12 m.	4.8	0	9 %	Bon	P. N. A. dr.
M. V.	23	12 m.	4.9	0	3 %	Satisfaisant	P. N. A. dr. non collabé à partie sup.
M. M.	27	14 m.	5.1	0	1 %	Bon	P. N. A. g.
M. M.	44	11 m.	7	0	5 %	Bon	P. N. A. gauche.
M. C.	19	11 m.	6	0	8 %	Bon	P. N. A. g.
M. C.	19	11 m.	4,9	0	?	Assez bon	P. N. A. g.
M. F.	20	11 m.	5,4	0	3 %	Satisfaisant	P. N. A. dr.

M. A.	27	11 m.	4	0	11 %	Très bon	P. N. A. g.
M. Q.	41	?	6.7	+	2 %	Assez bon.	*Thoraco* g. il y a 10 mois.
M. D.	18	10 m.	4.6	0	2 %	Bon	P. N. A. g.
M. L.	32	10 m.	2.6	?	4 %	Assez satisfais.	P. N. A. g.
M. F.	21	9 m.	6.6	0	11 %	Bon	P. N. A. dr.
M. A.	19	9 m.	4,2	0	12 %	Bon	P. N. A. dr.
M. B.	23	9 m	3.1	0	3.5 %	Bon	P. N. A. g. tramite dr.
M. G.	26	8 m.	7	0	2 %	Satisfaisant	Sequelles de pleurésie base g.
M. M.	28	8 m.	4.9	+	?	Assez bon.	P. N. A. dr.
M. G.	21	8 m.	4.4	0	8 %	Bon	P. N. A. dr.
M. M.	24	7 m.	5.2	0	1 %	Assez bon	P. N. A. dr.
M. E.	39	7 m.	4.5	+	17 %	Bon	P. N. A. g.
M. C.	28	6 m.	5.2	0	4 %	Bon	P. N. A. g.
M. R.	22	6 m.	4,5	0	?	Bon	P. N. A. dr.
M. C.	22	5 m.	4.8	0	5 %	Bon	P. N. A. g.
M. B.	34	6 m.	1.4	+	7 %	Bon	P. N. A. g. Blennoragie chron.
M. U.	20	4 m.	4.4	0	3 %	Très bon	P. N. A. g.
M. B.	33	4 m.	6.9	0	4 %	Bon	P. N. A. g.
M. J.	21	3 m.	5.6	+	9 %	Très bon	P. N. A. dr.

Parmi les 61 malades classés dans le groupe des « stabilisés », nous observons une baisse de l'activité cholinestérasique dans neuf cas seulement, soit un pourcentage de 14,7 %. Ce chiffre est beaucoup plus faible que pour le groupe des évolutifs, mais nous retrouvons encore ici les mêmes causes d'abaissement du taux de la cholinestérase.

Par contre, dans ce groupe, le dosage de l'enzyme paraît avoir une importance beaucoup plus grande au point de vue pronostic. En effet, chez les éternels stationnaires dont on ne sait si l'évolution va se faire en bien ou en mal, une baisse de l'activité cholinestérasique prouvant une atteinte profonde de l'état général, fera porter un pronostic moins optimiste et classer ces malades dans les évolutifs faibles plutôt que dans les stabilisés.

III. - CHRONIQUES, FIBREUX (28)

NOMS	AGE (ANS)	DEBUT APPARENT	CHOLI-NESTER.	B. K.	V. S. H.	ETAT GÉNÉRAL	OBSERVATIONS
M. L.	55	12 ans.	7	0	?	Bon	*Fibrose bilatérale* très ancienne, se manifestant de loin en loin par des *hémoptysies.*
M. D.	63	10 ans.	6	0	?	Bon	id.
M. F.	23	18 mois.	5,3	+	20 %	Bon	P. N. A. arrêté il y a 5 ans. Chronique.
M. C.	43	74 m.	5	0	1 %	Très bon	P. N. A. délaissé.
M. D.	28	72 m.	6.9	+	7 %	Satisfaisant	Fibrose. A eu PNA il y a 2 ans, abandonné depuis.
M. J.	27	62 m.	4.6	0	6 %	Très bon	P. N. A. délaissé.
M. B.	33	63 m.	4,8	0	6 %	Très bon	Fibrose bilatérale.
M. C.	38	55 m.	4.6	0	18 %	Médiocre	id.
M. B.	61	47 m.	2.6	0	?	Médiocre	Emphysème. Insuf. cardiaque.
M. C.	46	39 m.	6.8	+	3 %	Bon	Fibrose de A en PNA dr. il y a 3 ans, abandonné depuis.
M. L.	27	34 m.	5,3	0	?	Assez bon	Fibrose dr.

M. S.	27	34 m.	5,1	+	11 %	Faible	Fibreux. PNA dr. et g.
M. L.	21	31 m.	5,4	0	2 %	Bon	Fibrose surtout dr.
M. G.	22	26 m.	4.8	+	5 %	Bon	Fibro nodulaire.
M. D.	37	25 m.	4.8	0	8 %	Faible	Fibrose bilatérale.
M. C.	40	22 m.	7	0	1 %	Bon	Fibrose bilatérale.
M. B.	28	21 m.	6.1	0	9 %	Bon	Sclérose.
M. D.	22	16 m.	3,9	+	9 %	Bon	Fibrose bilatérale.
M. C.	37	15 m.	4,8	+	15 %	Bon	B. K. 0 il y a un an.
M. G.	26	15 m.	6	0	10 %	Bon	Fibro-nodulaire.
M. C.	24	14 m.	7	0	2 %	Bon	Tramite.
M. D.	27	11 m.	5,5	0	3 %	Très bon	P.N.A. spontané f. en oct. 45.
M. R.	43	10 m.	5,7	0	4 %	Bon	Fibrose.
M. P.	25	10 m.	5,4	0	26 %	Assez bon	Fibro-nodulaire.
M. K.	24	10 m.	5,7	0	5 %	Bon	Fibrose bilatérale.
M. R.	33	6 m.	5.8	+	11 %	Bon	Fibro-nodulaire.
M. H.	32	4 m.	7	0	?	Bon	Fibrose.
M. D. C.	27	3 m.	6.8	0	2 %	Très bon	Fibrose.

Dans ce groupe, la cholinestérase sérique n'est pratiquement pas abaissée. En effet, nous n'observons une diminution du taux de l'enzyme que dans 2 cas sur 28, soit un pourcentage de 7 %. Encore faut-il remarquer que chez un de ces deux malades, elle est très peu abaissée (3,9 au lieu de 4) et que chez l'autre une insuffisance cardiaque consécutive à de l'emphysème contribue autant, sinon plus, que la tuberculose à porter atteinte à l'état général et par suite à l'activité cholinestérasique du sérum.

CONCLUSION.

Ainsi, au début de la maladie, la cholinestérase sérique apparaît comme normale sauf si la tuberculose pulmonaire est aggravée par une atteinte bacillaire plus profonde ou par une affection intercurrente, surtout hépatique.

Par la suite, lorsque l'imprégnation bacillaire de l'organisme devient de plus en plus importante, on observe un abaissement parallèle de l'activité cholinestérasique du sérum et de l'état général.

Peut-on tirer une conclusion pronostique de la connaissance de l'activité de cet enzyme dans le sang ?

Dans les formes évolutives très graves, cet examen paraît inutile la clinique pouvant prévoir seule l'évolution. Par contre, chez les malades qui, malgré la thérapeutique mise en œuvre, restent de petits évolutifs ou des éternels stationnaires, une baisse de la cholinestérase sérique, traduisant une déficience de l'état général, permet de faire des réserves sur l'heureuse évolution de la maladie.

C'est pour de tels cas, pensons-nous, que ce test pourra prendre sa place dans l'établissement du bilan d'un tuberculeux, à côté des examens sérologiques (Vernes), chimique (cholestérol...) ou physiques (vitesse de sédimentation), et compléter ainsi le diagnostic clinique.

Nous observons aussi que les évolutifs ayant une cholinestérase abaissée ont tous une vitesse de sédimentation au-dessus de la normale, mais chez eux, nous ne pouvons établir aucun rapport entre le taux de l'enzyme et la valeur du test physique.

D'autr part, chez beaucoup de malades ayant une cholinestérase normale, nous trouvons une vitesse de sédimentation élevée.

On ne saurait donc opposer ces deux tests, l'un indiquant un processus évolutif rapide, l'autre une déficience de l'organisme installée très progressivement.

Ce que nous observons chez les stabilisés en est la meilleure preuve. Dans ce groupe, en effet, comme chez les chroniques, tous les malades ayant une cholinestérase abaissée ont une vitesse de sédimentation horaire normale.

Ainsi, si l'on veut bien considérer l'augmentation de la vitesse de sédimentation horaire comme une preuve de l'évolutilité aiguë des lésions, on doit, par contra, interpréter une baisse de la cholinestérase, comme une atteinte étendue et chronique de l'organisme tout entier.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, le but que nous avons poursuivi est essentiellement une étude de la valeur de la cholinestérase sérique dans la tuberculose pulmonaire pour en déduire, si possible, des éléments en vue de pronostic.

Dans la première partie, nous avons, en manière d'introduction à nos recherches personnelles, fait une revue des connaissances actuelles sur la cholinestérase, son rôle biologique, sa répartition, ses propriétés chimiques et sa constitution.

Nous avons donné une vue générale des travaux qui ont déjà paru en ce qui concerne ses applications cliniques et mentionné, dans un bref chapitre, pour permettre une comparaison, les résultats de l'étude d'une autre enzyme, la lipiase du sérum, dans la tuberculose pulmonaire.

La deuxième partie est consacrée à l'exposé de nos recherches personnelles.

Nous avons d'abord étudié la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine par la cholinestérase pour expliquer et justifier notre méthode de dosage et indiqué un artifice de technique pour opérer avec de petites quantités de sérum.

Nous avons exposé ensuite les résultats de nos recherches sur l'effet du gluconate de calcium, utilisé depuis déjà longtemps dans la tuberculose pulmonaire, sur la cholinestérase sérique.

In vitro, nous n'avons constaté aucune modification de l'activité fermentaire. In vivo, par contre, nous avons observé que, chez l'homme, l'injection endoveineuse de gluconate de calcium provoque une très nette activation de la cholinestérase sérique pendant environ 25 minutes.

Dans le dernier chapitre enfin, nous avons donné les résultats de nos investigations sur 135 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Ayant écarté de nos recherches les cas de tuberculose très grave ou cachectisante où il n'est point besoin d'examen de laboratoire pour prévoir l'évolution, nous avons classé nos malades en trois catégories : les évolutifs, les stabilisés et les chroniques.

Chez les premiers, nous trouvons 36,9 % de malades ayant une activité cholinestérasique au-dessous de la normale, alors que chez les autres, ce taux s'abaisse respectivement à 14,7 % et 7 %.

Cette baisse de la cholinestérase sérique est dans tous les cas en rapport avec la déficience de l'état général provoquée soit par une profonde imprégnation tuberculeuse, soit par une autre maladie intercurrente.

Ainsi, ce test ne peut servir au diagnostic de la tuberculose mais, par contre, il est des cas où il peut avoir un gros intérêt en vue du pronostic. Il donne en quelque sorte une mesure du potentiel de réaction de l'organisme et permet ainsi, surtout chez les petits évolutifs ou les éternels stationnaires, de prévoir dans quel sens va se faire l'évolution.

Ce sont là les renseignements que peut fournir ce test qui, nous l'espérons, prendra bientôt sa place, à côté des autres examens de laboratoire, dans l'établissement du bilan d'un tuberculeux.

Le Président de la Thèse,

Vu : *Le Doyen.*

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le Juillet 1946.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABDERHALDEN (E.), PAFRATH (H.) und SICKEL (E.). — Beitrag zur Eage der Inkret (Hormon) wirkung des cholins auf die motorischen des Verdungskanales. Arch. f. Physiol. 1925, 207, 241.
2. — ABDON (N.-O.) and UVNAS (B.). — Scand. Arch. Physiol. 1937, I, 76.
3. — AMMON (R.). — Die fermentative Spaltung des Acetylcholins. Arch. f. f. Physiol. 1933, 233, 486.
4. — AMMON (R.). — Die Hemmungkorper der Cholinesterase. Ergebnisse der Enzymforschung, 1943, 9, 35.
5. — AMMON (R). und KWIATKOWSKI (H.). — Die Bildung von Acetylcholin in Serum und Enbryonalextract. Arch. f. Physiol. 1934. 234, 269.
6. — AMMON (R.) und VOSS (G.). — Arch. ges. Physiol. 1935, 393, 235.
7. — ANTOPOL (W.), TUCHMAN (L.) and SCHIFRIN (A.). — Proc. Soc. Exper. a med. 1937, 46, 36.
8. — ARON et HERSCHBERG. — Presse Médicale 1946, 107.
9. — BACQ (Z. M.). — L'acétylcholine dans les tissus des invertébrés. C. R. Soc. biol. 1936, 120, 243.
10. — BACK (Z. M.). — Nouvelles observations sur l'acétylcholine et la cholinestérase chez les invertébrés. Arch. Inter. Physiol. 1937, 44, 174.
11. — BACQ (Z. M.) and BRORON (G. L.). — Pharmacological experiments on mammalian volontary muscle in relation to the theory of chemical transmission. Journal of. Physiol. 1935, 84, 259.
12. — BERNHEIM (F.) and BERNHEIM (M.). — Action of drugs on the cholinesterase of the brain. Jour. of. Pharma. 1936, 122, 1128.
13. — BACH et LUSZTIG. — Virchowes Arch. 1931, 280, 325.
14. — BOELL (E.) — Cholinestérase activity of péripheral nerves. Jour. of. cellular and comp. physiol. 1945, 25, 75.
15. — CAUJOLLE (F.), VINCENT (D.), et FRANCK (C.). — Action anticholinestérasique des essences végétales. Com. Soc. Pharm. Toulouse février 1944.
16. — CHANG (H. C.) and GADDUM (J. H.). — Cholines esters in tissues extracts. Jour. of. Physiol. 1933, 79, 255.
17. — EASSON (L. H.) and STEDMAN (E.) — The specificity of cholinestérase. Bioch. Journ. 1937, 31, 1723.
18. — FABER, MOGENS. — Serum cholinesterase in disease. Acta médica scandinavica 1943, 114, 60.
19. — FABER, MOGENS. — The relationshygr between serum cholinesterase and serum albumin. Acta medica scandinavica, 143, 114, 72.
20. — FALKENHEIM et GYORGY. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1923, 563.
21. — FIESSINGER (N.) et coll. — Rev. tuberc. 1910, 3, 177 et C. R. Soc. Biol. 1920, 83, 147.
22. — FIESSINGER (N.) et GLOMAND. — Revue du Foie 1945, 4, 129.
23. — FROMENT et KASWIN. — Bull. Soc. med. hop. Paris 1945, 61, 57.
24. — FROMMEL (E.), HERSCHBERG (A. D.) et PIQUET (J.) — Arch. des Sc. Phys. et Nat. 1943, 25, 5.

25. — FROMMEL (E.), HERSCHBERG (A. D.) et PIQUET (J.). — Physiol. Acta, 1944, 3, 169. Effet des ions inorganiques sur l'activité de la cholinestérase sérique.

26. — FULNER (H.). — Die chemische Erregbarkeiteigerung glatter musculatur. Arch. f. exp. Path. 1918, 82, 205.

27. — FUHNER (H.) — Die quantitative Bestimmung des cholins auf biologischen wegr. Bioch. Stsch. 1916, 77, 408.

28. — GAJDOS. — Thèse Médecine, Paris 1934.

29. — GALEHR (O.) und PLATTNER (F.). — Weber der Acetylcholin im Blute, Arch. f. Physiol. 1928, 212, 488, 506.

30. — GAUTRELET (J.), HALPERN (N.) et CORTEGGIANI (E.). — Le sort de l'adrénaline et de l'acétylcholine dans l'organisme. La médecine, 1935, 726.

31. — GENNITZ und LABENZ, NANUYM. — Schmiedeberg Arch. 1941, 198, 369.

32. — GLICK (D.). — Properties of cholinesterase in human sérum. Bioch. Journ. 1937, 31, 521.

33. — HALPERN (N.) et CORTEGGIANI (E.) — Etude comparative de la destruction de l'Acétylcholine par divers organes de cobaye, grenouille, Escargot. C. R. Soc. Biol. 1935, 119, 1049.

34. — HALL (G.E.) and LUCAS (C. C.). — Journ. Ph. exp. Physiol. 1937, 27, 41.

35. — HEIM (F.) et FAHR (A.) — Arch. exper. Path. Pharm. 1940, 195, 59.

36. — HELLINECK (M. E.) and LOONEY. — Journ. Biol. Chemi. 1939, 621, 128.

37. — KAHANE (E.) et LEVY (J.). — Sur la présence à l'état dissimulé d'une substance acétylcholinique dans le sang normal. C. R. Acad. Sc. 1936, 202, 1270.

38. — KAHANE (E.) et LEVY (J.). — Influences de quelques agents anti-estérasiques sur l'activité pharmacodynamique de l'acétylcholine. C. R. Soc. Biol. 1937, 125, 252.

39. — KALM et SURLES. — Arch. Internat. Pharm. 1938, 58, 88.

40. — LAPICQUE (L.). — Nouvelle hypothèse sur le rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'excitation nerveuse au muscle strié. C. R. Soc. Biol. 1936, 122, 990.

41. — LOEWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. Arch. f. Physiol. 1926, 214, 689.

42. — LOEWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Ueber Humorale. Uebertragbarkeit. der Herzneven-wirkung ueber das Schiksal des Vagustoffes. Arc. f. Physiol. 1926, 214, 678.

43. — MASSART et DUFAIT. — Activation et inhibition de la cholinestérase. Enzymologie. 1939, 6, 282.

44. — MASSART et DUFAIT. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1939, 21, 1039.

45. — MATTHES (K.) — The action of blood ou Acetylcholine. Journ. of. Physiol. 1930, 70, 338.

46. — MAXWELL (J.) and STADIE (W. C.). — Cholinestérase in muscle and sérum. Quart. j. exp. Physiol. 1939, 29, 63.

47. — MENDEL, MUNDELL and STRELITZ. — Natura (Brit.). 1939, 144, 479 ; 1940, 145, 822.

48. — MILHORAT (A. T.). — Journ. Ch. Invert. 1938, 17, 649.

49. — MINZ (B.). — Ach. f. exper. path. 1932, 168, 292.

50. — NACHMANSOHN (D.). — La transmission de l'influx nerveux dans le système nefveux central. C. R. Soc. Biol. 1937, 126, 783.

51. — NACHMANSOHN (D.). — Distribution de la cholinestérase dans le cerveau humain. C. R. Soc. Biol. 1938, 128, 24.

52. — NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans le système nerveux central. 16° Congrès Int. de Physiol. 1938, Zurich.

53. — NACHMANSOHN (D.) et LEDERER. — Sur la biochimie de la cholinestérase. Bul. Soc. Chim. Biol. 1939, 27, 797 et 1939, 21, 797.

54. — NACHMANSOHN (D.) et MACHADO (A.). — The formation of acetylcholine. A new enzyme : choline acetylate. Jour. of. Neurophysiol. 1946-6.

55. — PAYR. — Munch. med. Wsch. 1940-7.

56. — PARAF (J.), DESBORDES (J.), GERMAN (A.) et FOURNIE (G.). — Contribution à l'étude d'une enzyme lipolytique : la lipase IV. Bull. Soc. Ch. Biol. XXVII — I-3.

57. — PASSOUANT (P)., BENEZECH (C.) et DUTRARTRE. — Considérations sur la valeur de la cholinestérase sérique en clinique. Montpellier, méd. T. 27-28, Janv. 1945.

58 — PLATTNER (F.) und GALCHER (O.). — Ueber das Schicksal des Aecetylcholins in Blute VI. Der Einflus Verschidener Narkotica auf die Spaltung des Acetylcholins. Arch. f. Physiol. 1928, 220, 606.

59. — PLATTNER (F.) und HINTNER (H.). — Die Spaltung von Acetylcholin durch organextrakte und Korperflussing-keinten. Arch. f. Physil. 1930, 225, 19.

60. — POUCHER (H. G.) et WADE (H.). — Arch. Neuro-Psychiat. 1939, 41, 1127,

61. — DE PRAT (J.) — Thèse Pharmacie. Tuolouse 1945.

62. — RAABE S. — Bioch. Zeitsch. 1938, 299, 141.

63. — RIECHERT et SCHMIDT. — Naunyn Schmiedberg. Arch. 1942, 199, 66.

64. — ROSIN. — Senbl. fur ges. Tuberk. forsch, 1929, 31, 429-571.

65. — SCHALLER (K.). — Z. Klin. Med. 1942, nº 5, 565, 89.

66. — SCHWEITZR (A.) and WRIGHT (S.). — The action of eserine and related compounds of Acetylcholine ou the central nervons system. Journ. of. Physiol. 1937, 89, 165.

67. — SCOZ and CATTANEO (C.). — Determinazione del potere colin esterasio del sangue per vie electrometrica. Enzymologia. 1937, 4, 157.

68. — STEMAN (E.) and WHITHE. — Comparaison of the cholinesterase activitie of the blood sera from varios sepcies. Bioch. Journ. 1933, 27, 1055.

69. — STROPENI et BATTEZATI. — Untersunchungen über die Pathogenies des Hochdricks. Kl. Woch. 1942, 357.

70. — VAHLQUIST (B.). — Scand. Arch. Physiol. 1935, 72, 133.

71. — VEREBELY (V.). — Klin. Wschr. 1936, 15, 11 ; 1937, 16, 851.

72. — VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON et CACHERA. — Recherches expérimentales sur quelques esters de la choline. Paris, Masson, 1934.

73. — VINCENT (D.) et JULIEN (A.). — Contribution à l'étude de la cholinestérase chez les invertébrés. La cholinestérase de l'hemolymphe des mollusques. C. R. Soc. Biol. 1938, 127, 628.

74. — VINCENT (D.) et BEAUJARD (P.). — Recherches sur les inhibiteurs de la cholinestérase. Bull. Soc. Chim. Biol. (travaux des membres) 1943, 25, 1358.

75. — VINCENT (D.) et SERO (I.). — Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur Tabernanthe Iboga Baillon. Bull. Soc. Chim. Biol. 1942, 24, 1352.

76. — VINCENT (D.) et MAUGEIN (A.). — Dosage biochimique de l'ésérine par mesure de son action anticholinestérasique. Bull. Sc. Pharm. 1942, 49, 141.

77. — VINCENT (D.) et MATHOU (Th.). — Action inhibitrice du Buis sur la cholinestérase du sérum. Acad. des Sciences, 19 février 1945.

78. — VINCENT (D.) et BRUGOO (P.). — La cholinestérase du sérum dans la syphilis. Soc. de Méd. et Chir. et Pharm. de Toulouse, 20 février 1945.

79. — VINCENT (D.) et BRYGOO (P.) — Sur l'activité cholinestérasique du sérum. Etude de ses modifications en fonction de la conservation durant les 10 premiers jours après le prélèvement. Ann. Biol. clinique. 1945, 3, 33.

80. — VINCENT (D.) et MALBEC (M.). — Effet du calcium en injection intraveineuse sur la cholinestérase du sérum chez l'homme. Soc. de Méd. et Chir. et Pharm. de Toulouse, 21 mai 1946.

81. — VINCENT (D.), SEGONZAC (G.), DE PRAT (J.). — La cholinestérase du sérum, son dosage. Intérêt clinique de son étude. Ann. Biol. clinique, 1934, 2, 35.

82. — VINCENT (D.). — Cholinestérase et Pseudo-cholinestérase. Presse-Médicale, février 1946.

83. — WERLE et STUTTGEN. — Klin. Woch. 1942, 21, 821.

84. — ZELLER (E.) und BISSEGER (A.) — Ueber die cholinesterase des gehirns und der Erythrocyten. Helvetica chim. Acta. 1943, 26, 1619.

85. — ZIFF, JAHN et RENSHAW. — Journ. Amer. Chem. Soc. 1938, 60, 178.

86. — ZINNITZ (F.) und RENTZ (E.). — Arch. exp. Path. Pharm. 1940, 195, 329.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PREMIERE PARTIE

— Ch. 1. — **La cholinestérase. Physiologie.** 13

— Ch. 2. — **La cholinestérase. Chimie.** 17

— Ch. 3. — **Dosage de la cholinestérase.** 29

— Ch. 4. — **Modifications pathologiques de la cholinestérase.** . . 32

— Ch. 5. — **La lipase sanguine dans la tuberculose pulmonaire.** 35

DEUXIEME PARTIE

— Ch. 1. — **Technique utilisée pour le dosage de la cholinestérase sérique.** 41

— Ch. 2. — **Activation de la cholinestérase sérique par le gluconate de calcium.** 52

— Ch. 3. — **La cholinestérase du sérum dans la tuberculose pulmonaire.** 58

CONCLUSIONS. 94

BIBLIOGRAPHIE. 96